

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD — LYON I
UNITÉ D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE MÉDECINE LYON-NORD

Année 1976 — N° 437

ROLE DU SYSTÈME ORTHOSYMPATHIQUE DANS LE CONTROLE DE LA SÉCRÉTION DE RENINE

**Etude expérimentale au cours de variations de la volémie
chez le chien éveillé**

T H E S E

présentée

à l'UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON I
et soutenue publiquement le 27 Octobre 1976
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Bruno GRANDJEAN

né le 18 Mars 1952
à SAINT-DIÉ
(Vosges)

Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé des Armées de Lyon

ROLE DU SYSTÈME ORTHOSYMPATHIQUE DANS LE CONTRÔLE DE LA SÉCRÉTION DE RENINE

**Etude expérimentale au cours de variations de la volémie
chez le chien éveillé**

T H E S E

présentée

à l'UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON I
et soutenue publiquement le 27 Octobre 1976
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Bruno GRANDJEAN

né le 18 Mars 1952
à SAINT-DIÉ
(Vosges)

Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé des Armées de Lyon

ROLE DU SYSTÈME ORTHOSYMPATHIQUE DANS LE CONTRÔLE DE LA SÉCRÉTION DE RENINE

Etude expérimentale au cours de variations de la volémie
chez le chien éveillé

THÈSE



présentée

A L'UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON I
et soutenue publiquement le 27 Octobre 1972
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Bruno GRANDJEAN

né le 18 Mars 1952
à SAINT-DIE
(Vosges)

André Elie de l'École du Service de Santé des Armées de Lyon

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I
U.E.R. MEDECINE LYON-NORD

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD

- Président de l'Université : Professeur D. GERMAIN
- Premier Vice-Président : Professeur E. ELBAZ
- Secrétaire Général : M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

MEDECINE Grange-Blanche : Directeur : Docteur SALLE (M.C.A.)
 Alexis-Carrel : Directeur : Professeur C. GIROD
 Sud-Ouest : Directeur : Professeur J. ROBERT
 Lyon-Nord : Directeur : Professeur J.P. GARIN
 Directeur Honoraire : Professeur A. BERTOYE

BIOLOGIE HUMAINE : Directeur : Professeur J.C. CZYBA

TECHNIQUES DE READAPTATION : Directeur : Docteur A. MORGON (M.C.A)

SCIENCES PHARMACEUTIQUES : Directeur : Professeur ODDOUX

SCIENCES ODONTOLOGIQUES : Directeur : Docteur R. VINCENT

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE :
 Président du Conseil de l'U.E.R. : Professeur R. GUILLET
 Directeur : M.A. MILLON

MATHEMATIQUES : Directeur : Professeur BUCHWALTER

PHYSIQUE : Directeur : Professeur R. UZAN

CHIMIE ET BIOCHIMIE : Directeur : Professeur J. HUET

SCIENCES DE LA NATURE : Directeur : Professeur J. BRUN

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES : Directeur : M. R. FONTANGES (M.C.A.)

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 1 : Directeur :
Professeur B. POUYET

INSTITUT UNIVERSITAIRE DE TECHNOLOGIE N° 2 : Directeur : J. GALLET
Directeur E.N.S.A.M.

OBSERVATOIRE : Directeur : Professeur J.H. BIGAY

PHYSIQUE NUCLEAIRE : Directeur : Professeur A. SARAZIN

MECANIQUE : Directeur : Professeur J. MATHIEU

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président :

Monsieur le Professeur J.F. CIEU

Examinateurs :

- Monsieur le Professeur R. FLANDRIS
- Monsieur le Docteur E. CHARIN, Maître de Conférences Agrégé
- Monsieur le Docteur J. SASSARD, Maître de Conférences Agrégé
- Monsieur le Médecin en Chef HENANE, Maître de Recherches du
Service de Santé des Armées

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président :

- Monsieur le Professeur J.F. CIER

Assesseurs :

- Monsieur le Professeur R. FLANDROIS
- Monsieur le Docteur C. GHARIB, Maître de Conférences Agrégé
- Monsieur le Docteur J. SASSARD , Maître de Conférences Agrégé
- Monsieur le Médecin en Chef HENANE, Maître de Recherches du
Service de Santé des Armées

A MARIE-JEANNE

Son aide nous a été précieuse,
qu'elle soit remerciée de sa souriante patience et
assurée de notre amour.

A DOMINIQUE et CHRISTINE

Avec toute ma tendresse.

A MES GRANDS-PARENTS

A MES PARENTS

A MA SOEUR et MON FRERE

A MES BEAUX-PARENTS

A LOUIS et sa FAMILLE

A CHRISTIANE

A TOUTE MA FAMILLE et BELLE-FAMILLE

En témoignage de mon affection.

A N O T R E P R E S I D E N T D E T H E S E

Monsieur le Doyen J.F. CIER

Directeur du Laboratoire de Physiologie de l'U.E.R.
GRANGE-BLANCHE

Nous avons pu au cours de nos études médicales
apprécier la qualité de son enseignement.

C'est avec bienveillance qu'il nous a accueilli
dans son Laboratoire où nous avons pu découvrir
sa générosité et son humanisme.

Il a bien voulu nous initier à ses techniques.

Nous le remercions de la patience et de la bonté
qu'il a toujours manifestées à notre égard.

Qu'il nous soit permis de lui témoigner toute
notre gratitude et notre profond respect.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur R. FLANDROIS

Nous avons eu l'occasion au cours d'un de nos stages hospitaliers ainsi que dans le laboratoire d'apprécier sa gentillesse dans les conseils qu'il nous a prodigués.

Nous tenons à lui exprimer nos sincères remerciements et notre attachement respectueux.

Monsieur le Docteur C. GILLES, Maître de Conférences Agrégé

Il a bien voulu s'intéresser à ce travail et le juger.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre vive reconnaissance.

Monsieur le Docteur J. GILLES, Maître de Conférences Agrégé

Que ce soit par l'étendue de ses connaissances médicales ou son dynamisme, il ne peut que provoquer notre admiration.

Il nous a grandement aidé dans l'élaboration de ce travail et nous souhaitons qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre vive gratitude et l'assurance de notre dévouement .

Monsieur le Médecin en Chef FENNE, Maître de Recherches
du Service de Santé des Armées

Nous le remercions de l'amabilité avec laquelle il nous a accueilli, et nous lui sommes reconnaissant d'avoir accepté de siéger parmi nos juges.

A Monsieur le Médecin Général Inspecteur MARTIN-SIBILLE

Professeur Agrégé du Val de Grâce

Commandant l'Ecole du Service de Santé des
Armées de Lyon.

A Monsieur le Médecin en Chef SEPETJAN

Commandant en Second l'Ecole du Service de
Santé des Armées de Lyon.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

- Professeur KALB
- Professeur ALLEGRE
- Professeur FLANDROIS
- Professeur BRETTE

A NOS MAITRES DE LA FACULTE DES SCIENCES

et plus particulièrement au Professeur G. PERES.

A MADAME L. PEYRIN

dont nous avons pu suivre l'enseignement.

A Madeleine VINCENT

A Guy ANNAT

Au cours de ces quatre années passées à leur côté, nous avons pu apprécier les qualités scientifiques et l'humour dont ils ont toujours fait preuve.

Qu'ils soient assurés de notre amitié très sincère.

A - Guillemette VALANCOGNE

- Rolande GARCIN

- Elisabeth JARSAILLON

leur collaboration a permis de mener à bien ce travail.

A tous les membres du Laboratoire de Physiologie A.

A tous mes camarades de l'ECOLE DU SERVICE DE SANTE DES ARMEES.

A mes amis du Centre Européen de Promotion Médicale.

INTRODUCTION

De nombreux travaux ont été effectués concernant les mécanismes de régulation de la sécrétion de rénine. Tous reconnaissent l'existence de deux théories :

- l'une appelée "théorie des baro récepteurs" postule que l'artériole glomérulaire afférente est sensible au degré de distension exercée sur ses parois, une diminution de la tension stimulant la sécrétion de rénine,

- l'autre théorie propose que la sécrétion de rénine est contrôlée par la macula-densa, le groupe de cellules spécialisées du tube distal qui fonctionnent comme un "chemorécepteur" sensible à l'apport sodé qui lui parvient.

Ces deux théories ont été abondamment commentées, et en 1974, SASSARD (J) et CIER (J.F.) à la suite de la thèse d'ANNAT (1973) proposaient que le taux de base de sécrétion de rénine, réglé par les deux mécanismes intra rénaux précités, soit modulé par les afférences orthosympathiques rénales qui transmettent rapidement au rein des informations issues des volorécepteurs de l'oreillette droite . Cette hypothèse, à même de rendre compte des adaptations rapides de la sécrétion de rénine aux variations de la volémie circulante, ne peut être, actuellement, considérée comme définitivement prouvée.

Toutefois, l'intervention du système nerveux orthosympathique dans le contrôle de la sécrétion de rénine est bien admise et on sait que les cellules de l'appareil juxta-glomérulaire sont sensibles à une stimulation β adrénergique.

Le but de ce travail est de préciser, chez le chien éveillé, l'importance du rôle du système nerveux orthosympathique dans les réponses de la sécrétion de rénine à divers stimulus impliquant des modifications de la volémie.

0
0 0
0

C H A P I T R E 1

Rôle du Système Orthosympathique

dans le Contrôle de la

Secretion de Renine

En toute hypothèse, deux éléments sont susceptibles d'agir sur les processus contrôlant la sécrétion de rénine : les nerfs orthosympathiques rénaux et les catécholamines circulantes d'origine médullo-surrénalienne.

A partir de la littérature, nous allons tenter de réunir des données permettant d'évaluer la participation et l'importance des deux facteurs précédents dans les réponses du système rénine angiotensine à ses stimulus dont on sait qu'ils sont essentiellement représentés par la pression de perfusion rénale, l'équilibre sodé, la volémie (DAVIS 1976).

I - RÔLE DES NERFS ORTHOSYMPATHIQUES A DESTINÉE RENALE

La participation du système nerveux sympathique dans le contrôle de la sécrétion de rénine a été pressentie dès 1964 par TAQUINI ; depuis, de nombreux expérimentateurs se sont attachés à prouver cette influence.

A - POSSIBILITÉ ANATOMIQUE : L'INNERVATION DE L'APPAREIL JUXTAGLOMERULAIRE :

Dès 1960, MAILLET dans une étude anatomique et physiologique de l'innervation du rein souligne que celui-ci, comme toutes les autres glandes, possède un réseau important de fibres nerveuses jouant dans son fonctionnement un rôle probablement important. Ce contingent se destinant à l'innervation du parenchyme rénal est double ; il s'agit à la fois de fibres orthosympathiques et parasymphathiques mais les neurones sympathiques sont les plus nombreux.

De nombreux auteurs se sont attachés à préciser cette innervation. DE MUYLDER (1952) fut probablement l'un des premiers à décrire la présence de nerfs dans la paroi artériolaire à proximité de l'appareil juxtaglomérulaire (A.J.G.). Actuellement, il est bien établi que les nerfs orthosympathiques rénaux innervent à la fois les cellules musculaires lisses des artérioles glomérulaires et celles du lacis (BARAJAS 1964 - ASSAYKEEN 1971a - MÜLLER 1972).

En microscopie électronique, les nerfs parvenant à l'A.J.G. apparaissent non myélinisés (NIIJIMA 1975) et entrent en contact avec les cellules des artérioles afférentes et efférentes (BARAJAS 1964). Ces fibres nerveuses sympathiques ont un aspect de fibres post-ganglionnaires (BARAJAS 1967) et contiennent des vésicules : "les corps denses" qui sont les zones de stockage de la nor-adrénaline (WOLFE 1962). Par la suite, WAGERMARK (1968) grâce à une méthode d'histofluorescence spécifique des mono-amines, confirme la présence de terminaisons nerveuses sympathiques dans les parois des artérioles juxtaglomérulaires contenant des cellules granuleuses. Par contre, cet auteur, de même que MÜLLER (1972), ne décèle pas d'innervation orthosympathique de la macula densa, et seul, HARTROFT (1966) relève l'existence de terminaisons nerveuses à ce niveau.

Quoiqu'il en soit, ces résultats mettent bien en évidence l'innervation orthosympathique des cellules de l'A.J.G. et constituent donc la base morphologique permettant de concevoir l'influence directe du système nerveux sympathique sur la libération de rénine.

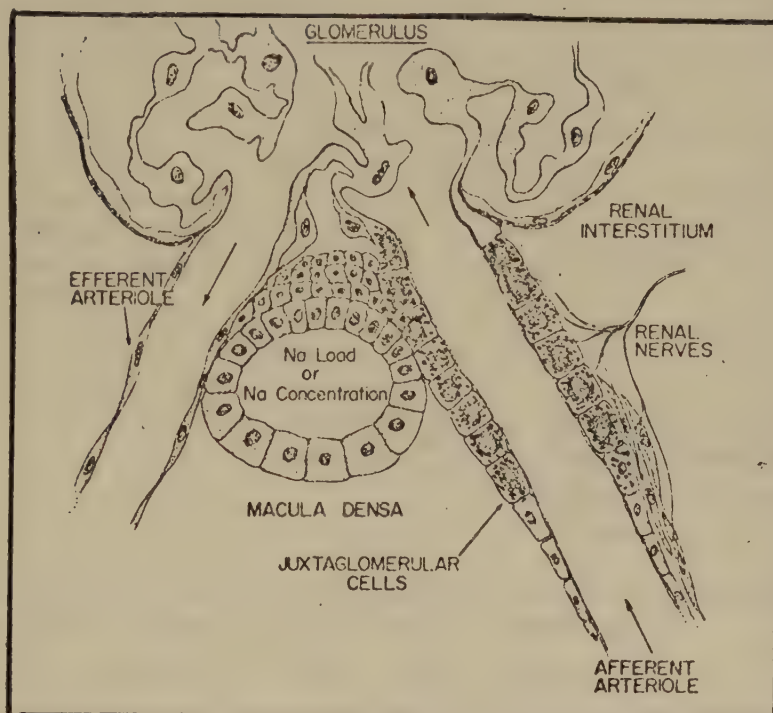


Diagramme de l'appareil juxta-glomérulaire représentant les cellules juxta-glomérulaires et la macula-densa. Les granules noirs dans les cellules contiennent la rénine. Ce schéma montre en outre le baro-récepteur rénal (cellules juxta-glomérulaires et artériole afférente adjacente) ainsi que les terminaisons nerveuses en contact à la fois avec les cellules J.G. et les cellules musculaires lisses de l'artériole afférente.

D'après DAVIS Circ. Res. 1971 28 301-306

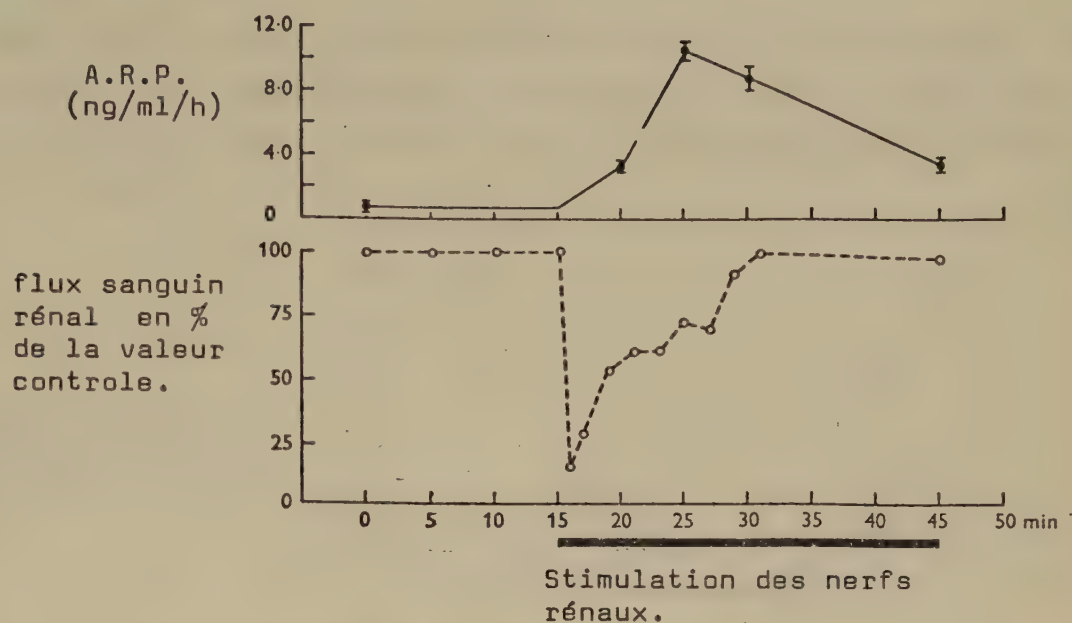
B - EXPERIENCES DE STIMULATION DIRECTE DES NERFS RENAUX.

VANDER (1965) et plus récemment LOEFFLER (1972) montrent que la stimulation électrique globale du pédicule rénal entraîne une augmentation de la sécrétion de rénine objectivée par une élévation de l'activité rénine du plasma (A.R.P.) dans le sang veineux rénal.

De façon plus précise JOHNSON (1971), COOTE (1971-1972) et JOHNS (1976) obtiennent les mêmes résultats en stimulant uniquement le bout distal des fibres nerveuses du pédicule rénal.

LAGRANGE (1973) montre que l'augmentation de la sécrétion de rénine ainsi provoquée se produit même en l'absence de variation de la filtration glomérulaire et de la pression de perfusion rénale.

Enfin, COOTE (1972) ainsi que LAGRANGE (1973) mettent en évidence l'existence d'une corrélation entre la fréquence des potentiels d'action des nerfs rénaux et l'A.R.P.



Evolution de l'A.R.P. et du flux sanguin rénal en réponse à 30 minutes de stimulation des nerfs rénaux chez le chat anesthésié.

D'après COOTE J. Physiol. 1972 226 15-36.

C - EXPERIENCES DE SECTION OU D'INHIBITION DES NERFS RENAUX :

Ces expériences, mettant en évidence que la réponse de la sécrétion de la rénine après stimulation du système rénine angiotensine est abolie après section ou inhibition des nerfs rénaux, sont intéressantes à considérer en raison des informations qu'elles apportent : en effet, outre la mise en évidence du rôle de cette innervation, ces observations ont aussi montré son importance relativement aux autres mécanismes connus pour jouer un rôle dans le contrôle de la sécrétion de rénine.

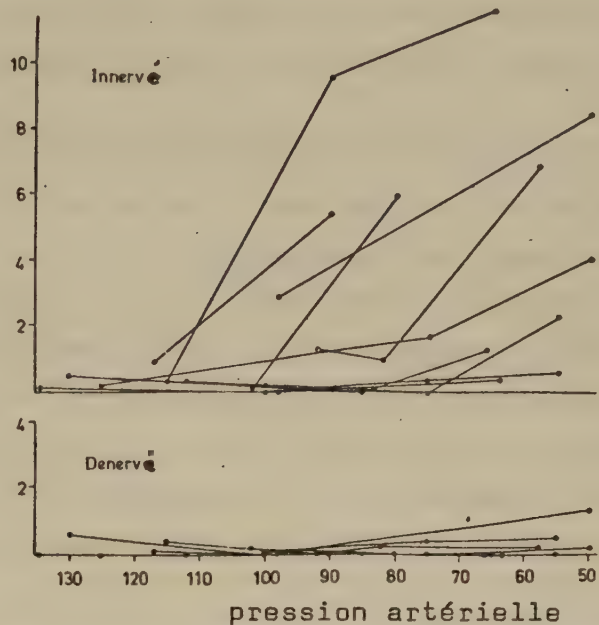
1° Sur le taux de base :

Qu'il s'agisse d'expériences chroniques ou aiguës, de nombreux auteurs ont montré que la dénervation rénale s'accompagne d'une diminution de la quantité de rénine libérée par le rein dénervé : NOMURA (1972), TANIGAWA (1974). De même, la transplantation rénale chez le chien (ALMGÅRD 1975) et chez l'homme (GAZDAR 1970) diminue le taux basal d'A.R.P. ; enfin, la réserpine, en vidant les vésicules des terminaisons nerveuses des cellules juxtaglomérulaires de leur contenu en nor-adrénaline, provoque une chute de l'A.R.P. : SILVERMAN et BARAJAS (1974).

2° Sur la sécrétion de rénine consécutive aux variations de la pression de perfusion rénale :

UEDA (1967_a) et plus récemment ZANCHETTI (1975) en provoquant chez le chien anesthésié une réduction de la pression de perfusion rénale par sténose aortique suprarénale, trouvent que la dénervation rénale abaisse la sécrétion de rénine.

Différence d'A.R.P.
(ng/ml) mesurée dans
l'artère et la veine
rénale.



Différence artério-veineuse rénale d'A.R.P. au cours d'une hypotension chez le chien anesthésié avec un rein dénervé et le rein controlatéral intact.

D'après UEDA Jap. Heart J. 1967_a 2 156-167.

L'hémorragie hypotensive par saignée brutale, abaissant la pression de perfusion rénale et augmentant la fréquence des décharges vasomotrices, accroît la sécrétion de rénine : BUNAG (1966), BLAINE (1971), CLAYBAUGH (1973) JAMES (1974). Cette réponse est partiellement abolie par la dénervation rénale (TANIGAWA 1974) ou par traitement préalable des animaux par la réserpine (BIRBARI 1971) ou encore après blocage ganglionnaire ou infiltration du pédicule rénal par la lignocaïne (BUNAG 1966).

3° Sur la sécrétion de rénine induite par les variations de la volémie.

a) L'hypovolémie

Sa réalisation par hémorragie non hypotensive est responsable d'une augmentation d'A.R.P. ; cette élévation est totalement inhibée par anesthésie

Locale des nerfs rénaux (HODGE 1966) ou par dénervation rénale (WITTY 1971). Il faut d'ailleurs remarquer que dans le cadre de ces hémorragies non hypotensives, la sécrétion de rénine est entièrement abolie alors que précédemment, nous avons vu que la réponse de la rénine à un saignée hypotensive n'était que partiellement inhibée par la dénervation ou le blocage des nerfs rénaux.

En anticipant sur le mécanisme d'action des nerfs rénaux que nous verrons plus loin, nous pouvons tout de même penser que cette différence de réponse est logique puisque la diminution de la pression de perfusion rénale s'accompagne d'une mise en jeu du mécanisme baro-récepteur rénal.

b) Modification de la répartition de la volémie circulante :

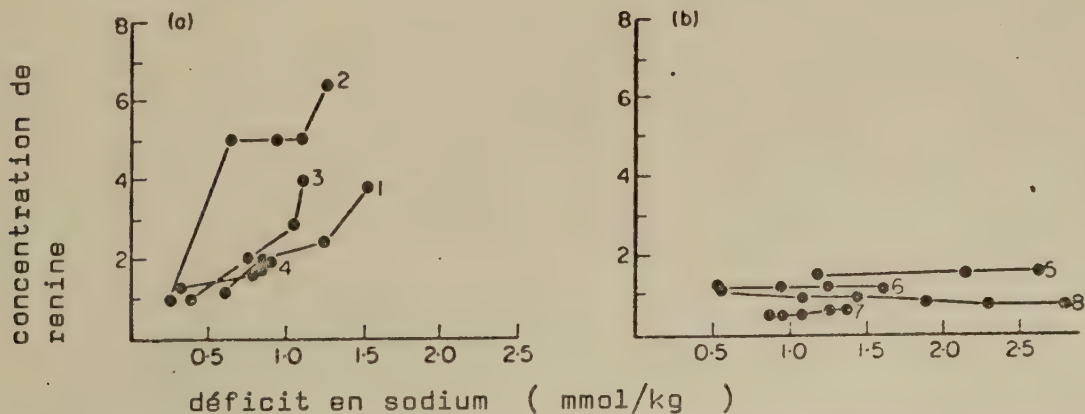
L'élévation de l'A.R.P. normalement constatée au cours du passage de la position horizontale à la position inclinée sur table basculante ("tilt" passif) est partiellement inhibée par dénervation rénale (ZANCHETTI 1975). Cet auteur est pourtant en désaccord avec LEWIS (1966) et BLAUFOX (1969) qui trouvent que la réponse de la rénine à l'orthostatisme est normale chez des sujets transplantés rénaux, mais deux critiques sont à faire à leurs études :

- . les résultats ont été obtenus plus d'un an après transplantation rénale, ce délai rendant donc possible une réinnervation adrénergique,

- . il n'a pas été tenu compte des catécholamines circulantes.

4° Sur l'augmentation d'A.R.P. induite par déplétion sodée.

Une déplétion sodée aiguë est généralement produite expérimentalement par administration d'un diurétique, le Furosémide, et nombreux sont les auteurs qui ont mis en évidence, dans ces conditions, une élévation de l'A.R.P. (IMBS 1970 - BAILLIE 1973 - JAMES 1974 - CENAC 1975 - GAILLARD 1976) qui est réduite de façon importante mais non abolie par dénervation rénale (ZANCHETTI 1975 - NAUGHTON 1975).



Concentration de rénine (u/ml) dans le plasma de l'artère rénale d'un rein normalement innervé (a) et dans celui d'un rein dénervé (b) après injection de 0,05 mg/kg/h de Furosémide.

D'après NAUGHTON Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 1975 2 213-228.

Cette déplétion peut également être obtenue par diminution ou arrêt des apports en sel, et dans ce cas aussi, l'élévation d'A.R.P. constatée (BRENNAN 1974 - ANDERSON 1975) est complètement éliminée par la dénervation rénale : BRUBACHER (1968), MOGIL (1969).

Toutefois, le rôle des nerfs rénaux est diversement apprécié selon les auteurs puisque GOTSHALL (1973), en étudiant la cinétique des variations de l'A.R.P. au cours d'une déplétion sodée chronique, met en évidence que la réponse de la rénine est identique en l'absence comme en présence des nerfs sympathiques rénaux. Il en conclut que les nerfs rénaux intacts ne sont pas essentiels à une réponse correcte de la rénine à ce stimulus.

5° Influence de la dénervation rénale chronique sur l'A.R.P. :

La section des nerfs rénaux s'accompagne d'une diminution :

- de la sécrétion de rénine (MOGIL 1970 - BENCSATH 1972 - NOMURA 1974 - TANIGAWA 1974 - NAUGHTON 1975),

- de la quantité de rénine rénale chiffrée à 40 % par TAQUINI (1964) trois semaines après dénervation rénale,

- de l'index de granulation des cellules juxta-glomérulaires (TOBIAN 1964-1965),

- de la réponse de la rénine à une striction thoracique de la veine cave inférieure (WITTY 1972).

Ces effets persistent longtemps après la section des nerfs : PASSO (1971b), ALMGARD (1971), et NOMURA (1972) a chiffré ce délai à 12 mois.

FI - ROLE DES CATECHOLAMINES CIRCULANTES

A - CHEZ L'ANIMAL

1° - Perfusion d'amines :

Dès 1965, VANDER rapporte que la perfusion d'adrénaline (A) (5 à 6 $\mu\text{g}/\text{mn}$) ou de nor-adrénaline (NA) (12 à 16 $\mu\text{g}/\text{mn}$), directement dans l'artère rénale, cause une augmentation de l'A.R.P. dans le sang veineux rénal de chiens dont la pression de perfusion rénale est maintenue constante par constriction aortique supra-rénale.

Des résultats confirmatifs ont été cités par WATHEN (1965), BUNAG (1966), WINER (1969) ainsi que par OTSUKA (1970) qui montrent que même une faible dose d'A (0,27 $\mu\text{g}/\text{mn}/\text{kg}$), sans effet sur la pression systémique, est néanmoins capable de stimuler la sécrétion de rénine à condition qu'elle soit administrée directement dans l'artère rénale ; par contre, la NA à faible concentration (0,6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{mn}$) n'a pas d'effet mesurable sur l'A.R.P. alors que, administrée en perfusion et à forte concentration (supérieure à 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{mn}$) elle se révèle capable d'augmenter la sécrétion de rénine (UEDA 1970 - ALMGÅRD 1975) ; donc, à priori, les catécholamines d'origine médullo-surrénaliennes peuvent avoir une action.

De la même façon, l'Isopropyl-noradrénaline (I.P.N.A.), un β stimulant presque pur, augmente la sécrétion de rénine de façon significative (WINER 1969 - ALLISON 1970 - ASSAYKEEN 1974) lorsqu'elle est injectée dans l'artère rénale à une dose de 0,1 à 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{mn}$. L'I.P.N.A. est donc plus active sur la production de rénine que l'adrénaline qui est, elle-même, plus puissante que la nor-adrénaline (TANIGAWA 1972). PESKAR (1970) confirme ces travaux et seul BUNAG (1966) dément ces résultats.

Les effets de la dopamine, précurseur de la N.A. , ont également été étudiés (VANDER 1967 - OTSUKA 1970 - CHOKSKI 1972 - WILCOX 1974 - IMBS 1975) et il apparaît que seules des doses hypertensives de dopamine, supérieures à 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{mn}$, augmentent l'A.R.P. de façon significative.

2° - La médullo-surrénalectomie :

OTSUKA (1970) a mis en évidence l'existence d'une corrélation entre les niveaux plasmatiques de rénine et d'adrénaline ; lorsque la sécrétion

médullo-surrénalienne est sollicitée par une hypoglycémie, l'adrénalinémie s'élève parallèlement à l'A.R.P. et la médullo-surrénalectomie unilatérale diminue les variations de rénine et d'A constatées.

Après une médullo-surrénalectomie bilatérale, chez des chiens porteurs de reins dénervés, TANIGAWA (1974) n'observe plus de variation significative d'A.R.P. après une hémorragie de 15 ml/kg, et ZANCHETTI (1975) constate l'abolition totale de la réponse de la sécrétion de rénine à un "tilt" passif.

B - CHEZ L'HOMME

Ces observations concernant le rôle des catécholamines circulantes ont été confirmées chez l'homme porteur de Phéochromocytome ; ainsi MAEBASHI (1968) montre l'existence d'un niveau d'A.R.P. élevé dans 5 cas de Phéochromocytome sur 7 étudiés ; GORDON (1967) rapporte un niveau normal d'A.R.P. mais ce résultat contradictoire peut s'expliquer : l'augmentation de P.A. produite par les catécholamines en excès d'origine tumorale, retentit sur les mécanismes régulant la sécrétion de rénine en augmentant la tension des baro-récepteurs et/ou la filtration glomérulaire ; le résultat en est une élévation d'A.R.P. non significative car limitée dans son augmentation.

PEYTREMANN (1972) a également mis en évidence que l'A est plus efficace que la NA sur la sécrétion de rénine et que le sujet Addisonien ne présente pas l'augmentation d'A.R.P. normalement constatée après un test de stimulation adrénergique au 2 desoxy-glucose.

III - STIMULATION DU SYSTEME ORTHOSYMPATHIQUE

Lors de la mise en jeu physiologique du système orthosympathique, il est difficile de définir très exactement la part qui, dans la sécrétion de rénine, revient à la stimulation de la médullo-surrénale et celle due à l'activité des nerfs rénaux orthosympathiques ; en effet, si l'un des deux processus peut intervenir de façon prépondérante dans une situation expérimentale, il n'est jamais totalement indépendant de l'autre.

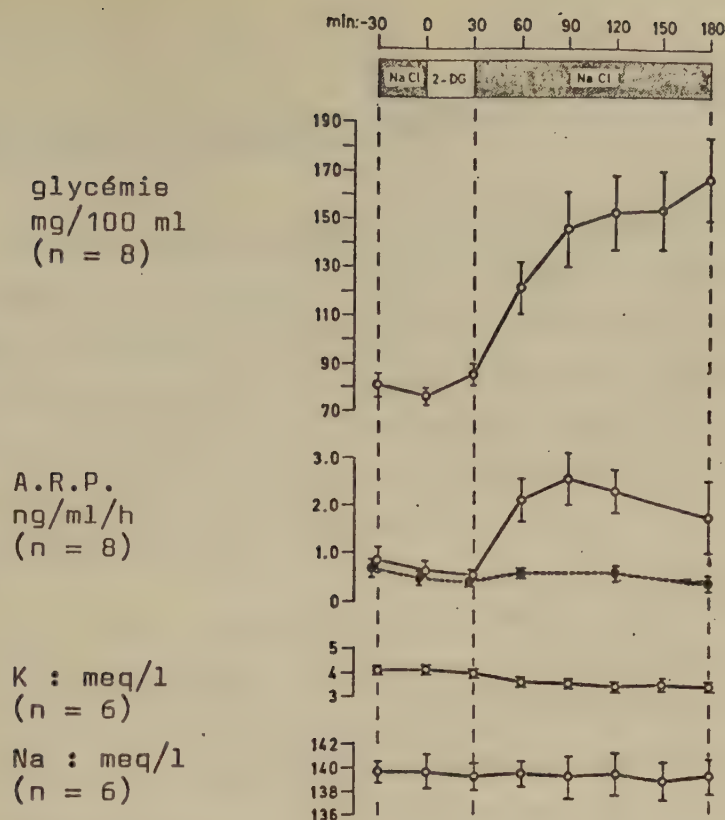
Dans ce paragraphe nous allons tenter de préciser l'influence de stimulations globales du système nerveux orthosympathique sur la sécrétion de rénine en essayant de faire la part de ce qui revient aux nerfs rénaux et à la médullo-surrénale.

A - L'HYPOLYCEMIE :

L'augmentation de sécrétion d'adrénaline par la médullo-surrénale induite par une hypoglycémie insulinaire (ASSAYKEEN 1970) chez le chien anesthésié est corrélée avec l'élévation d'A.R.P. constatée parallèlement. OTSUKA (1970) confirme ce résultat et comme cette augmentation d'A.R.P. n'est pas modifiée par la dénervation rénale ou peut être reproduite par injection de doses d'adrénaline égale à la quantité sécrétée pendant l'hypoglycémie, on peut admettre que cette augmentation d'A.R.P. est bien due à la mise en jeu de la médullo-surrénale.

B - LE TEST AU 2 DESOXY-GLUCOSE :

PEYTREMANN (1972) a montré que, chez l'homme l'administration de 2 désoxy-glucose s'accompagnait d'une augmentation de l'adrénalinémie corrélée avec l'élévation d'A.R.P. ; l'absence de réponse à ce test chez l'Addisonien prouve que la stimulation de la médullo-surrénale est responsable de l'augmentation de la sécrétion de rénine.



Réponse au test au 2 - desoxy glucose. La ligne interrompue indique l'A.R.P. des sujets témoins.

D'après PEYTREMANN Europ. J. Clin. Invest. 1972 2 432-438.

C - L'ANESTHESIE GENERALE :

C'est l'un des facteurs de stimulation de stimulation de l'ensemble du système adrénergique et comme l'on montré ROBERTSON (1972), ANNAT (1973) HACKL (1975), BERTONCELLO (1976) et VINCENT (1976) cette anesthésie s'accompagne d'une élévation d'A.R.P.

Toutefois, dans l'interprétation de ces résultats, il est difficile de préciser la part qui revient aux catécholamines sécrétées, puisque, au cours de l'anesthésie générale existe une diminution de la perfusion rénale qui peut, par elle même, augmenter la sécrétion de rénine.

D - L'ORTHOSTATISME ET LE "TILT" PASSIF.

- Divers arguments expérimentaux indiquent que le passage de la position couchée à la position debout augmente la sécrétion de rénine (OPARIL 1970 - ASSAYKEEN 1971b - SHARE 1972). Cette élévation de l'A.R.P. est corrélée avec la stimulation du système nerveux sympathique, induite par la diminution de la volémie intra-thoracique (TUCK 1975 - SASSARD 1976a), puis- que l'excretion des catécholamines urinaires est accrue au cours de ces va- riations posturales (CUCHE 1972).

- Le "tilt" passif effectué chez l'homme comme chez l'animal anes- thésié, s'accompagne d'une diminution du flux sanguin rénal et d'une augmen- tation de la sécrétion de rénine (HOLLENBERG 1969 - FASOLA 1972 - OPARIL 1974). Par ailleurs FLUCK (1973) a bien étudié la réponse des catécholamines sanguines à un tel stimulus et il a constaté que pour un "tilt" de 30°, il existe une augmentation de la noradrénalinémie ainsi que de l'adrénalinémie correspon- dant respectivement à une stimulation réflexe de l'activité des nerfs adré- nergiques de la médullo-surrénale et comme l'a montré (ZANCHETTI 1975) l'élévation de l'ARP et celle des catécholamines circulantes sont corrélées.

- Une relation plus directe entre l'activité sympathique rénale accrue et l'augmentation d'A.R.P. a été mise en évidence par GORDON (1967) et RABINOWITZ (1974) qui trouvent que la position debout n'influence pas l'excretion des catécholamines ni l'ARP, en dépit d'une chute importante de la pression artérielle, chez les sujets ayant une insuffisance du système nerveux autonome (Dysautonomie familiale). Toutefois, ces résultats sont controversés par MENDELSON (1971), JOHNSON (1973) et MATHIAS (1975) qui trouvent une réponse normale de la sécrétion de rénine chez des sujets tétraplégiques ou ayant une section de moelle au niveau cervical. Tous trois concluent que la sécrétion de rénine ne dépend pas uniquement d'un système nerveux autonome intact mais notent que chez ces sujets, le "tilt" passif ou l'orthostatisme s'accompagnent d'une hypotension qui n'est pas observée chez les sujets sains ; par conséquent, la réponse sécrétoire de rénine constatée peut être dûe à la baisse de pression de perfusion rénale retentissant sur les baro-récepteurs intra-rénaux.

E - D'AUTRES TECHNIQUES ONT ETE EMPLOYEES POUR STIMULER LE SYSTEME SYMPATHIQUE.

- Le test au froid (PEYTREMANN 1972) s'accompagne d'une augmentation de la NA plasmatique et d'une légère élévation d'ARP,

- l'embolie gazeuse de l'artère vertébrale (UEDA 1974) stimulant également l'activité des nerfs sympathiques rénaux, provoque une libération de rénine,

- la dénervation sino-aortique et la vagotomie cervicale ou le refroidissement du pneumogastrique (YUN 1976) augmentent les décharges sympathiques rénales, stimulent la médullo-surrénale et provoquent une sécrétion de rénine.

F - STIMULATION DES STRUCTURES NERVEUSES CENTRALES.

Différents résultats indiquent que la réponse de la sécrétion de rénine à la stimulation de structures nerveuses centrales est sous la dépendance des nerfs rénaux sympathiques,

- chez le chien anesthésié, porteur d'un rein normal et d'un rein dénervé, la stimulation électrique du mésencéphale, s'accompagne d'une nette augmentation de l'A.R.P. dans le sang veineux du rein dénervé ; cette élévation est beaucoup plus faible du côté dénervé (UEDA 1967b).

- La stimulation du bulbe dans une zone proche de l'obex est responsable d'une augmentation de l'A.R.P., sans élévation concomittante de l'A ou de la NA circulante, qui est totalement abolie par dénervation rénale (PASSO 1971a).

- ZEHR (1973) et ZANCHETTI (1975) rapportent des résultats contradictoires lors de la stimulation électrique de l'hypothalamus :

. chez le chien éveillé, ZEHR (1973) trouve une réduction de 50 % de l'A.R.P. sans variation du débit sanguin rénal abolie par dénervation du pédicule rénal. Ce résultat suggère que la stimulation hypothalamique inhibe les décharges sympathiques atteignant les cellules juxtaglomérulaires, décharges qui maintiennent normalement la sécrétion de rénine à une valeur basale (OPARIL 1974).

. chez le chat anesthésié, ZANCHETTI (1975) observe une élévation importante de l'A.R.P. dans le sang veineux du rein normalement innervé et aucune réponse de la part du rein dénervé.

- Enfin, la stimulation protubérentielle chez le chat anesthésié s'accompagne d'une augmentation de la sécrétion de rénine abolie par la dénervation rénale (RICHARDSON 1974).

L'ensemble des résultats que nous venons d'étudier jusqu'à présent suggèrent que le système nerveux orthosympathique (nerfs rénaux et catécholamines circulantes) :

- . joue un rôle dans la régulation de la sécrétion de rénine,
- . semble nécessaire à une bonne adaptation de la réponse sécrétoire de l'enzyme à ses stimulus mais n'est pas, bien sûr, seul en cause,
- . peut devenir indispensable en cas d'altération d'un ou des deux autres mécanismes connus pour contrôler la sécrétion de rénine.



IV - MECANISMES

Les catécholamines circulantes d'origine médullo-surrénalienne et la nor-adrénaline libérée par les terminaisons des nerfs adrénergiques peuvent agir sur le contrôle de la sécrétion de rénine selon deux modalités :

* soit indirectement :

- le système orthosympathique peut produire des variations dans le degré de vasoconstriction des artérioles rénales afférentes et influencer les baro-récepteurs juxta glomérulaires qui s'y trouvent localisés.

- En outre, une telle vasoconstriction va modifier la pression capillaire glomérulaire laquelle est déterminante pour la filtration glomérulaire ; une constriction de l'artériole afférente conduit à une diminution de la filtration glomérulaire, avec comme conséquence, une diminution de la quantité de sodium filtré influençant ainsi le mécanisme chemo-sensible de la macula densa.

* soit directement :

Par une action directe des terminaisons nerveuses ainsi que des catécholamines circulantes sur les cellules juxta-glomérulaires. En fait, comme nous allons le voir beaucoup d'arguments sont en faveur de cette dernière hypothèse selon laquelle les catécholamines libérées par la médullo-surrénale ou par les nerfs rénaux agissent directement sur un récepteur probablement β adrénergique localisé au niveau des cellules juxta glomérulaires.

A - L'ACTION DU SYSTEME NERVEUX SYMPATHIQUE EST INDEPENDANTE DES VARIATIONS HEMODYNAMIQUES RENALES :

Il n'y a aucun doute que l'administration de catécholamines à doses pressives (UEDA 1970 - JOHNSON 1971 - VANDONGEN 1973-1975 - ALMGÅRD 1975) ou que la stimulation des nerfs rénaux (COOTE 1971-1972 - DI-SALVO 1971) peuvent entraîner une vasoconstriction de l'artériole afférente. Les modifications hémodynamiques qui en résultent peuvent stimuler la sécrétion de rénine par un double mécanisme : d'une part, la sollicitation des baro-

récepteurs intra rénaux (intra A.J.G.), d'autre part, la mise en jeu de la chémo-sensibilité de la macula densa liée à une diminution de la filtration glomérulaire et par voie de conséquence du débit sodé intra tubulaire.

Cependant, certains arguments expérimentaux vont nous permettre d'éliminer cette possibilité.

1° L'indépendance par rapport aux variations du flux sanguin rénal (F.S.R.) est suggérée par les observations suivantes :

- durant l'épreuve de l'hypoglycémie (ASSAYKEEN 1970) une augmentation significative d'A.R.P. apparaît avant toute variation mesurable du F.S.R.

- la perfusion I.V. d'Isopropyl noradrénaline (I.P.N.A.) accroît la sécrétion de rénine sans produire de variations significatives de la filtration glomérulaire ou du F.S.R. (ALLISON 1970 - ASSAYKEEN 1974 - JOHNSON 1976).

2° Indépendance par rapport à la charge sodée de la Macula Densa :

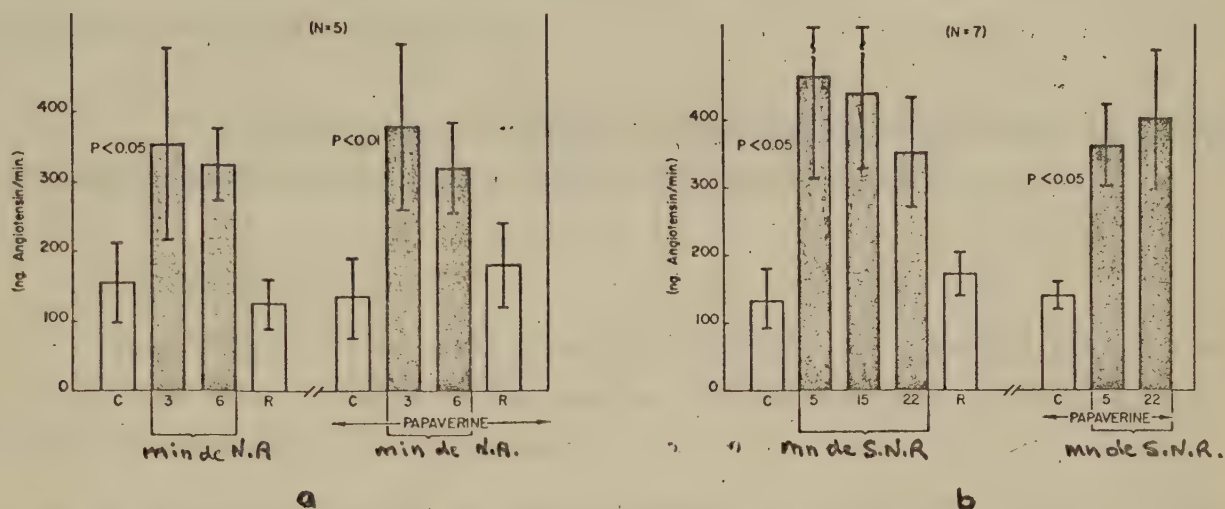
Pour éliminer cette éventualité, JOHNSON (1971) a utilisé deux artifices :

- . la perfusion papavérine afin d'éliminer le mécanisme baro-récepteur rénal,
- . le modèle du rein rendu non filtrant, selon la technique de BLAINE (1970), afin d'exclure le rôle de chemo-récepteur de la Macula-Densa.

Dans ces conditions, l'augmentation d'A.R.P. constatée après stimulation électrique des nerfs rénaux est indépendante de la chémo sensibilité de la Macula-Densa et du baro-récepteur rénal. Cette expérience suggère donc l'existence d'une action directe du système orthosympathique sur les cellules de l'A.J.G.

De même WITTY (1971) met en évidence que sur un rein rendu non filtrant, en état de vasodilatation maximal par perfusion de papavérine, l'hypotension hémorragique provoque une sécrétion de rénine mais cette dernière n'apparaît plus si le rein a été préalablement énérvé.

DAVIS (1972) retrouve les mêmes résultats mais chez des chiens médullo-surrénalectomisés, ce qui démontre donc en plus l'importance du rôle des nerfs rénaux sur la sécrétion de rénine par action directe sur les cellules juxta-glomérulaires.



Influence de l'administration de Papavérine sur l'augmentation de la production d'angiotensine d'un rein non filtrant induite par :

a : 3 à 6 mn de perfusion dans l'artère rénale de noradrénaline (mn de N.A.)

b : 5 à 22 mn de stimulation des nerfs rénaux (mn de S.N.R.)

D'après JOHNSON Circ. Res. 1971 29 646-653.

B - L'ACTION DU SYSTEME SYMPATHIQUE SE MANIFESTE DIRECTEMENT SUR LES CELLULES JUXTA-GLOMERULAIRES.

Cette hypothèse est à priori envisageable puisque nous avons vu l'abondante innervation des cellules juxta-glomérulaires et les connections sympathiques directes des neurones adrénergiques sur ces cellules.

Une approche de cette éventualité a été fournie par les expériences précédentes effectuées sur rein non filtrant et sous perfusion de papavérine (JOHNSON 1971 - WITTY 1971 - DAVIS 1972).

D'autres arguments expérimentaux permettent d'envisager cette possibilité :

1° Etude du rein isolé ou coupes d'organe

L'avantage de ces préparations est que les variations hémodynamiques

rénales ou de la charge tubulaire en sodium sont soit contrôlées (rein isolé), soit absente (coupes de rein). Dans ces conditions, l'augmentation d'A.R.P. consécutive à l'introduction dans le milieu d'incubation d'A, de NA (AOI 1974-1976a - MICHELAKIS 1969 - NOLLY 1974 - DESAULLES 1975) ou d'I.P.N.A. (HOFBAUER 1975) ne peut être dûe qu'à une action directe de ces amines sur les cellules sécrétant la rénine.

2° L'utilisation d'agents pharmacologiques bloquant le système nerveux adrénergique apporte des précisions supplémentaires :

a) In vitro

VANDONGEN (1973-1974), ASSAYKEEN (1974), AOI (1976b) ont montré que dans le processus de libération de rénine induite par les catécholamines, l'adjonction au milieu d'incubation :

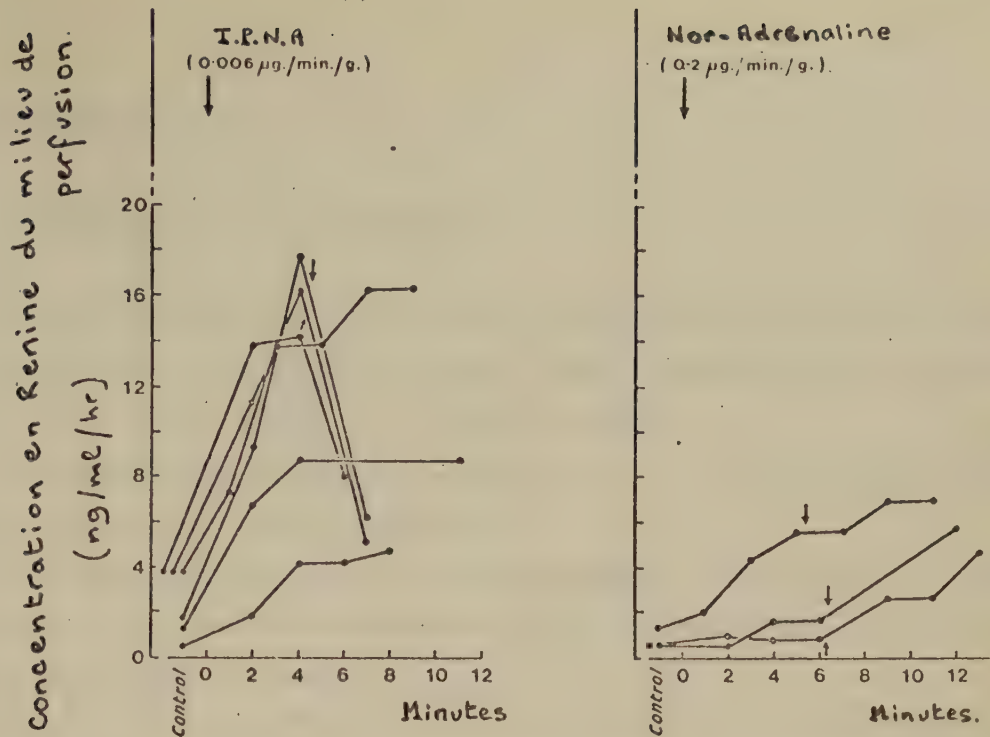
- de phénoxybenzamine (α bloquant) est sans effet sur l'élévation de la production de rénine,

- de DL ou L propranolol, forme de la drogue ayant l'action β bloquante, supprime la réponse alors que la D-propranolol qui a simplement un effet anesthésique local est sans action ;

On peut donc déjà conclure que les catécholamines agissent sur la sécrétion de rénine en ayant comme intermédiaire un récepteur β adrénergique intra-rénal.

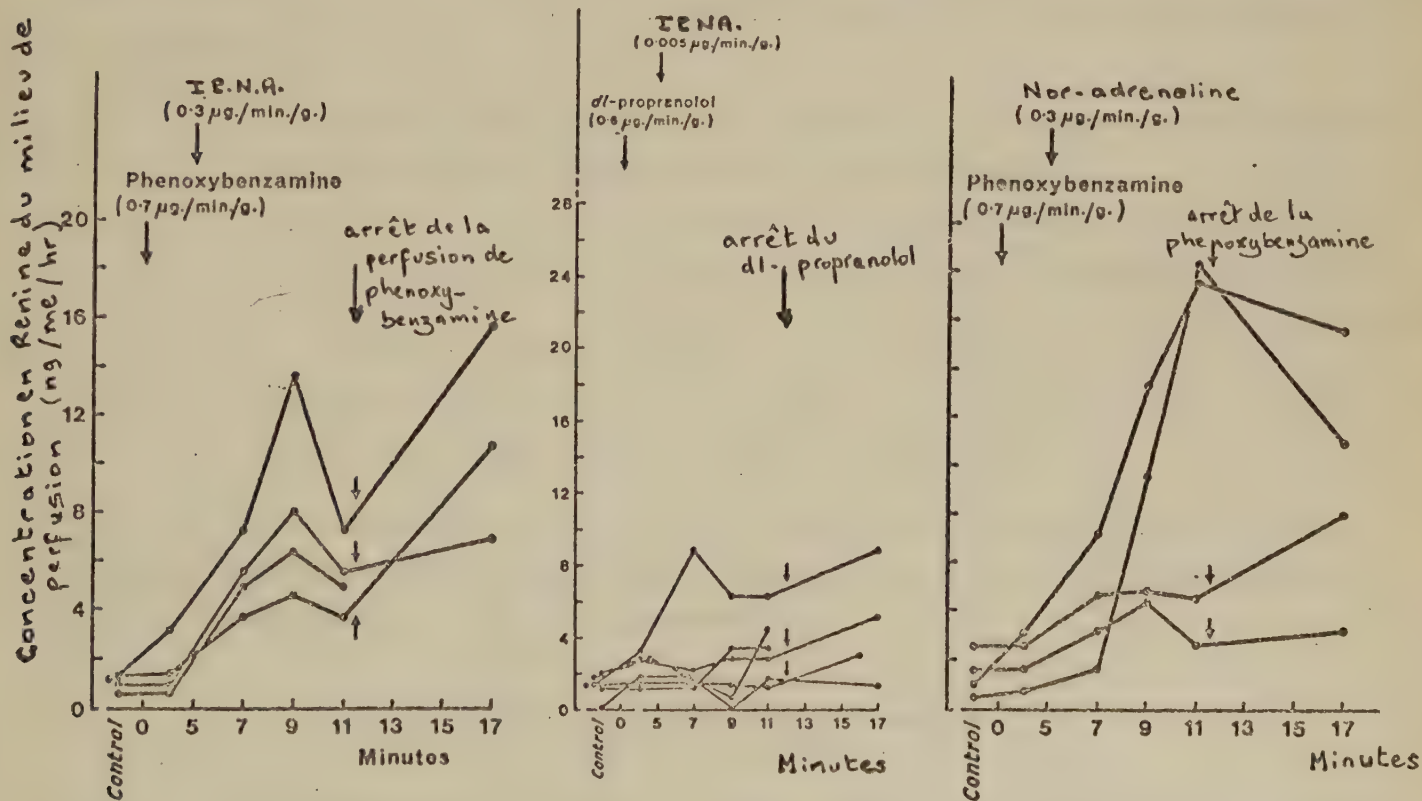
b) In vivo

Elles ont permis de confirmer que, dans les conditions physiologiques, un récepteur β adrénergique est impliqué dans la sécrétion de rénine. WINER (1969) fut l'un des premiers à suggérer ce concept : la sécrétion de rénine induite par l'orthostatisme, l'acide éthacrynique, la théophylline est inhibée à la fois par la phentolamine (un α bloquant) et le propranolol (un β bloquant) ; chacun de ces stimulus agit par un mécanisme propre, mais tous ont une composante commune, ce lien pouvant être un récepteur α ou β adrénergique, et comme le souligne SCHRIER (1974), il est difficile d'en préciser le type. Toutefois, certains arguments vont nous permettre de conclure à la stimulation d'un β récepteur par le système



Effet de la perfusion (in vitro) de nor-adrénaline et d'isopropylnor-adrénalin (I.P.N.A.) sur la concentration en rénine du milieu de perfusion lorsque la pression de perfusion rénale et le flux sanguin rénal sont maintenus constants

D'après VANDONGEN Circ. Res. 1973 32 290-296.



La perfusion (in vitro) de phénoxybenzamine (α bloquant) pendant 5 mn n'altère pas la sécrétion de rénine consécutive à la perfusion d'isopropyl-nor-adréraline (I.P.N.A.) ou de nor-adréraline ; par contre, le dl-propranolol (β bloquant) réduit la réponse sécrétrice de rénine à la perfusion d'I.P.N.A.

D'après VANDONGEN Circ. Res. 1973 32 290-296.

nerveux orthosympathique.

* L'utilisation d' α bloquant;
.....

- Certains auteurs ont conclu que l'utilisation de ces drogues était sans effet sur la sécrétion de rénine comme le montre les résultats d'ASSAYKEEN (1970-1974) et de GANONG (1972a-1972b-1973)

. l'augmentation d'A.R.P. produite par l'hypoglycémie n'est pas influencée par la phénoxybenzamine,

. la phentolamine ou la phénoxybenzamine n'entraîne pas de variation significative de la réponse rénine à l'I.P.N.A. ou à la stimulation des nerfs rénaux.

De même la phénoxybenzamine est sans action sur la réponse de la sécrétion de rénine à une stimulation des structures nerveuses centrales (RICHARDSON 1974) ou de façon plus précise à une stimulation du "bulbe" (PASSO 1971a).

- D'autres ont cependant prouvé l'abolition par les α bloquants de l'augmentation d'A.R.P. :

. WINER (1971) trouve que l'action de l'I.P.N.A. sur la sécrétion de rénine est bloquée par la phentolamine.

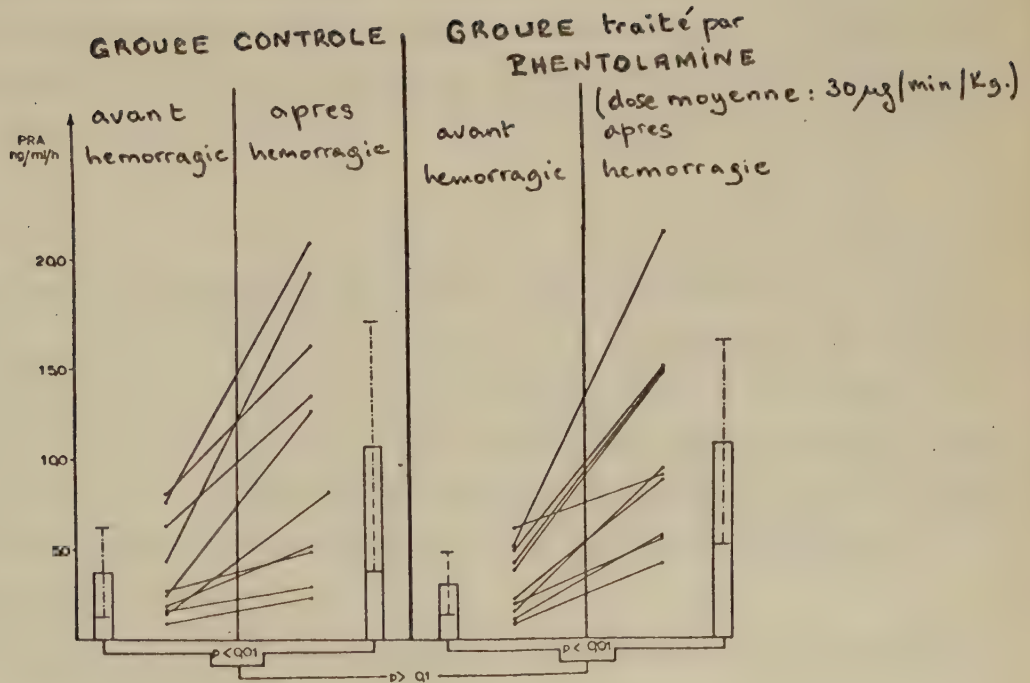
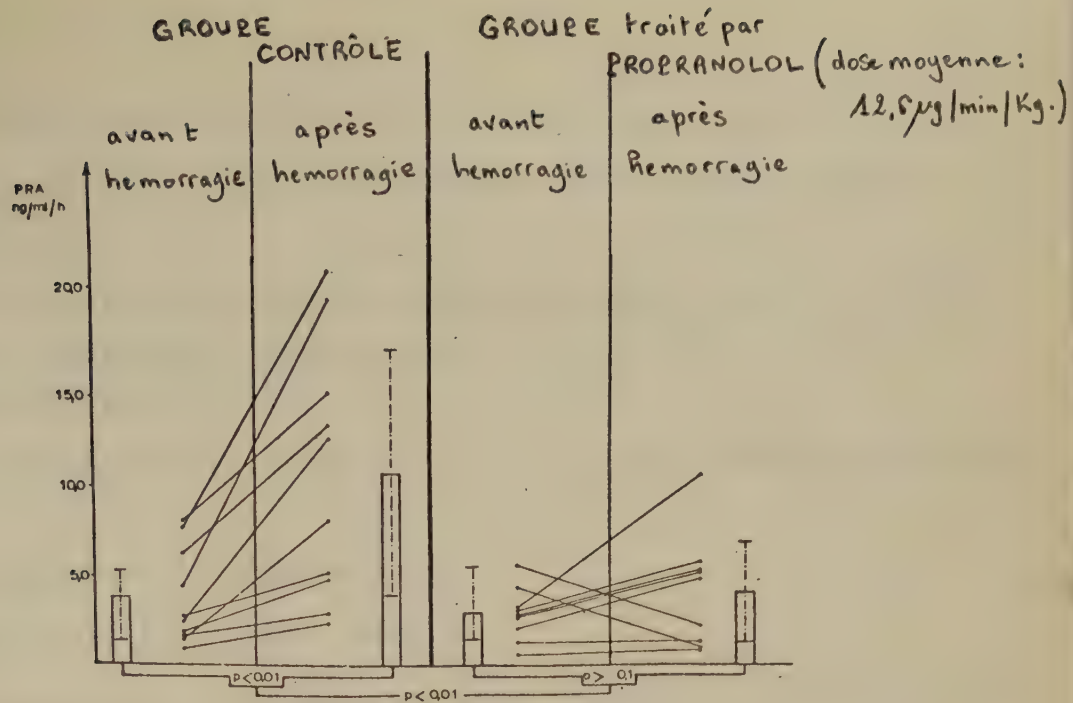
. COOTE (1971-1972) rapporte que la stimulation électrique du bout distal des nerfs rénaux chez le chat s'accompagne d'une chute du F.S.R et d'une augmentation d'A.R.P. abolies par la phentolamine.

. BIRBARI (1971) abaisse la valeur basale de l'A.R.P. et inhibe totalement la réponse de la rénine à une hémorragie de 15 ml/kg chez le rat après administration de Dibenamide.

Ces résultats semblent donc indiquer que le taux d'A.R.P. élevé après stimulation sympathique dépend de la mise en jeu d'un récepteur α et sont en contradiction avec les précédents.

* L'utilisation d'un agent β bloquant :
.....

Le propranolol diminue la valeur basale de la sécrétion de rénine (ALEXANDRE 1970) ainsi que la réponse à différents stimulus dont on sait qu'ils augmentent l'A.R.P. :



Effets de l'hémorragie hypotensive chez le lapin anesthésié sur l'A.R.P.

- . avant et après traitement par propranolol perfusé pendant 1 heure
- . avant et après traitement par la phentolamine perfusé pendant 1 heure.

- l'orthostatisme (SALVETTI 1971 - TOBERT 1973 - BRAVO 1974),
 - l'hémorragie non hypotensive (WEBER 1973 - 1974a - 1974 b) ou aigue (TENYI 1973),
 - la stimulation des structures nerveuses centrales (RICHARDSON 1974) ou des nerfs sympathiques rénaux (MEURER 1971 - COOTE 1971-1972 - LOEFFLER 1972 - LOKHANDWALA 1976),
 - la perfusion de NA (WINER 1971), d'I.P.N.A. (ASSAYKEEN 1972-1974 LEENEN 1974 a),
 - l'hypoglycémie (ASSAYKEEN 1970),
 - l'anesthésie (PETTINGER 1975a),
 - l'administration de vasodilatateurs (PETTINGER 1973-1975b) ou de physostigmine (ALEXANDRE 1970),
 - l'exposition à des chocs électriques (LEENEN 1974 b).
- De la même façon, l'atenolol, un agent β bloquant très cardio sélectif diminue l'A.R.P. et sa réponse à l'orthostatisme chez l'homme (SASSARD 1976_b).

L'ensemble des résultats cités ci-dessus, suggère donc qu'à la fois les catécholamines circulantes et la NA libérée au niveau des terminaisons nerveuses rénales agissent sur un récepteur β adrénergique pour réguler la réponse de la rénine lorsque la sécrétion et/ou la libération de ces amines sont sollicitées.

* Utilisation conjuguée d'un α et d'un β bloquant :

PASSO (1971a) a montré qu'à la suite de la stimulation du bulbe, la phénoxybenzamine est sans action sur l'augmentation d'A.R.P. alors que le propranolol réduit cette élévation ; les deux agents administrés en même temps bloquent totalement la réponse de la rénine. Il ressort donc de cette expérience que le taux d'ARP élevé consécutif à la stimulation du bulbe dépend de deux mécanismes :

- . une intervention d'un récepteur α réagissant à la phénoxybenzamine,
- . une participation d'un récepteur β adrénergique dominant.

Cette observation a de plus le mérite d'inciter à la prudence lors de l'interprétation des résultats d'expériences utilisant des agents α ou β bloquant.

3° - Localisation et nature du β récepteur :

Les expériences de VANDONGEN (1973) sur le rein isolé citées précédemment suggèrent l'hypothèse d'un récepteur β adrénergique intra-rénal.

Cette idée a été confirmée récemment par JOHNSON (1974-1976) : il constate que de petites doses de DL-propranolol injectées directement dans l'artère rénale diminuent la sécrétion de rénine chez le chien en restriction sodée mais n'ont aucun effet si elles sont administrées dans la veine rénale.

Ces travaux conduisent JOHNSON (1976) à proposer que le récepteur β adrénergique est intra-rénal, porté par les cellules juxta-glomérulaires. ASSAYKEEN (1971a), PASSO (1971a) pensent aussi que le récepteur est localisé à ce niveau. Seul REID (1972) s'oppose à cette conclusion ; il rapporte une réponse de la rénine à l'administration intra-veineuse d'I.P.N.A. à des doses qui sont inefficaces lorsqu'elles sont administrées dans l'artère rénale. Pour expliquer ces résultats, REID suggère la possibilité d'un récepteur β adrénergique extra-rénal.

ASSAYKEEN (1973) a essayé de définir la nature du récepteur β impliqué dans la sécrétion de rénine et il conclut en faveur d'un récepteur de type β_2 ; d'autres auteurs en utilisant différents β bloqueurs sont en accord avec cette suggestion : AMERY (1974), WEBER (1974b) mais plus récemment, il a été mis en évidence que des agents bloquant sélectivement les récepteurs β_1 inhiberaient la libération de rénine (BUHLER 1975 - SASSARD 1976b) ce qui permet de penser que le récepteur adrénergique impliqué dans le contrôle de la sécrétion de rénine possède des caractéristiques communes aux structures β_1 et β_2 classiquement décrites.

V - CONCLUSIONS

Les arguments cités dans cette revue de la littérature indiquent que le système nerveux sympathique joue un rôle dans la régulation de la sécrétion de rénine ; ils nous permettent une tentative de conclusion sur les conditions dans lesquelles sa contribution est importante.

L'intervention des nerfs sympathiques rénaux repose sur un fait anatomique : l'existence de terminaisons nor-adrénergiques au niveau des cellules juxtaglomérulaires et dans la paroi des artérioles glomérulaires.

Différentes études expérimentales ont montré que l'augmentation d'activité sympathique augmente la sécrétion de rénine. Cette sécrétion accrue peut être due aux nerfs rénaux et aux catécholamines circulantes d'origine médullo-surrénaliennes, ces dernières ayant été libérées si les circonstances l'exigent. Les amines circulantes et la nor-adrénaline libérée au niveau des terminaisons des nerfs rénaux agissent directement sur les cellules juxta-glomérulaires probablement grâce à un récepteur bêta-adrénergique.

En ce qui concerne la signification physiologique de l'intervention du système orthosympathique, il semble que l'on puisse dire qu'il exerce une action modulatrice sur la libération de rénine mais qu'il n'est pas indispensable à une libération accrue de l'enzyme ; par contre de nombreuses expériences ont prouvé que des nerfs rénaux intacts et fonctionnels sont nécessaires à une bonne adaptation de la sécrétion de rénine, en cas de stimulation, si l'un ou l'autre des deux mécanismes de contrôle de la sécrétion est altéré. En dernier lieu, il permet une adaptation immédiate aux variations de la volémie circulante ; dans ce cas, les nerfs rénaux apparaissent comme étant la voie efférente d'un réflexe régulateur et ils sont d'autant plus importants que ces modifications de la volémie peuvent être induites par des perturbations dont le degré est insuffisant pour influencer le mécanisme de la macula-densa ou le baro-récepteur vasculaire. Ils permettent donc ainsi les adaptations les plus fines et les plus précoces grâce à leur sensibilité et leur mode d'action réflexe.

CHAPITRE 2

Travail Personnel

I - OBJECTIFS

=====

Notre hypothèse de travail est basée sur les travaux d'ANNAT (1973-1976) qui propose le modèle suivant :

A partir de volorécepteurs situés dans le système à basse pression, des influx inhibiteurs sont véhiculés par le pneumogastrique vers un centre mésencéphalique intégrateur.

A partir de ce centre, des efférences orthosympathiques stimulent la sécrétion de rénine.

L'objectif de ce travail est double :

- tenter de confirmer que les nerfs rénaux sont la voie efférente du réflexe décrit ci-dessus,
- apprécier l'importance relative des nerfs rénaux et des catécholamines d'origine médullo-surrénalienne dans le contrôle de la sécrétion de rénine.

Dans ce but, nous avons choisi de réaliser cette expérimentation chez des chiens

- éveillés et non plus anesthésiés comme cela a été le cas dans toutes les expériences précitées,
- porteurs d'un rein chirurgicalement dénervé, la comparaison de la sécrétion de rénine de ce rein avec le rein controlatéral normal permettant une estimation du rôle des terminaisons nerveuses orthosympathiques,
- et pour certains ayant subi une médullo-surrénalectomie bilatérale afin d'apprécier l'importance des catécholamines circulantes.

Chez ces animaux, la sécrétion de rénine de chacun des deux reins a été mesurée par l'activité rénine plasmatique au niveau du sang veineux rénal à l'état basal et au cours de trois épreuves de stimulation impliquant des modifications de la volémie :

- le "tilt" passif
- l'administration de furosémide
- l'hémorragie lente.

II - MATERIEL - METHODES

A - PREPARATION DES ANIMAUX ET PROTOCOLE :

1) Première série : Chiens ayant le rein gauche dénervé et le rein controlatéral intact.

Nous avons utilisé six chiens femelles, jeunes, d'un poids moyen de 13 kg.

- chiens femelles, afin de ne pas être gêné par le pénis dans le premier temps opératoire d'une intervention par voie abdominale,
- de poids suffisant, pour que les veines rénales soient d'un diamètre permettant l'introduction des catheters,
- choisies de caractère doux, ce qui nous permet un conditionnement aisé à des expériences prolongées sans narcose. Chaque animal séjournait dans le laboratoire depuis au moins trois à quatre jours avant le temps opératoire afin que nous puissions nous assurer de leur bonne santé apparente.

a) Les différents temps opératoires.

Dans des conditions d'aseptie aussi rigoureuses que possible le protocole suivant a été adopté :

. narcose au NESDONAL^R (dilution de 0,5g de Nesdonal dans 10 cc de sérum physiologique ; induction de l'anesthésie par injection lente de cette préparation, environ 4 cc, jusqu'à apparition de l'apnée, puis, pendant le temps chirurgical, administration à la "demande" de 0,5 cc) d'une chienne maintenue à jeun pendant 24 heures,

. intubation trachéale (CLIMO-RUSH n° 40). Nous n'avons jamais eu recours au respirateur,

. installation dans la veine saphène droite d'une perfusion continue de 1,5 ml/mn de liquide de RINGER, on utilise pour cela une pompe à débit constant BRAUN,

. incision abdominale médiane sur 10 cm environ à deux travers de doigt sous la pointe sternale,

. mise en place d'un écarteur de GOSSET nous permettant un bon accès aux deux pédicules rénaux,

. le pédicule rénal gauche, rétropéritonéal, est alors dégagé et la dénervation se fait par section de tous les filets nerveux visibles, présents sur l'artère et la veine rénale. Cette opération est complétée par un "peeling" du tissu conjonctif entourant l'artère, juste avant sa bifurcation, ainsi que par l'application locale de Phénol à 50 %.

. Par l'intermédiaire des veines fémorales droite et gauche dénudées au niveau de la cuisse, un cathéter siliconé type SELDINGER monté sur guide métallique, est poussé dans chacune des veines rénales. Son extrémité pré-coudée le maintient en place après retrait du guide. Le contrôle d'une bonne position se fait "de visu" par l'intermédiaire de la laparotomie. C'est d'ailleurs une des raisons pour laquelle nous avons choisi cet abord d'autant plus que cette technique nous a permis, dans certains cas, de positionner manuellement le cathéter dans la veine rénale gauche, celle-ci se jetant parfois dans la veine cave avec un angle inférieur à 40 degrés.

. Chaque cathéter est ensuite fixé à son point d'insertion par une ligature sur la veine fémorale et sur le tissu musculaire et aponévrotique avoisinant.

. Après un trajet sous-cutané, l'extrémité des deux cathéters est extériorisée par une petite incision pratiquée entre les deux omoplates seul endroit que l'animal ne peut pas atteindre.

. La fermeture de la paroi abdominale avec, en particulier, un plan péritonéal termine cette intervention pratiquement exsangue. Sa durée totale est d'environ 3 heures.

Chez certains animaux nous avons mesuré la pression artérielle par l'intermédiaire d'un cathéter souple SCURASIL introduit sur une longueur de 20 cm par la carotide gauche dans l'aorte descendante. Ce cathéter souple relié à un cathéter BIOTROL P.E. n° 10, est extériorisé de la même façon entre les deux omoplates.

Les suites opératoires sont généralement simples, d'autant plus qu'un traitement antibiotique de couverture (PENICILLINE 1 million Unités par 24 heures en intra-musculaire) est institué durant les 4 à 5 jours suivant l'intervention.

b) Surveillance des animaux.

Comme toute expérimentation chronique, les soins quotidiennement apportés aux animaux sont d'une importance cruciale. Dans le cas présent, les animaux furent maintenus en liberté durant toute la durée de l'expérimentation dans une pièce réservée du laboratoire permettant une surveillance journalière de leur alimentation et de leur poids. Avant toute manipulation, nos animaux furent conditionnés, habitués aux locaux et au déroulement des épreuves, en particulier à se maintenir librement en position de décubitus ventral sur une table basculante inclinée à 40 degrés. Grâce à ce conditionnement, qu'il est capital d'obtenir, les chiennes demeurent parfaitement calmes pendant 1 h 30.

La tolérance des cathéters fémoraux, rincés quotidiennement avec du sérum physiologique stérile hépariné, fut généralement bonne. Nous avons ainsi gardé nos chiennes pendant les 15 jours nécessaires à l'expérimentation. Il est cependant arrivé que dans certain cas, ceux-ci s'obturent avant la fin du protocole ; le recours au guide métallique nous a parfois permis de remédier à cet incident, mais chez quelques animaux, nous avons dû interrompre prématurément l'expérimentation. Dans tous les cas, le bon emplacement des cathéters sera systématiquement vérifié à l'autopsie des animaux.

c) Protocole.

Il comporte 5 étapes :

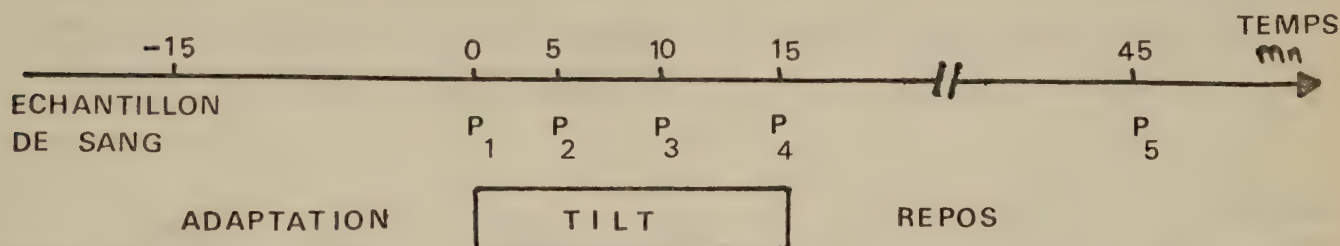
- le jour de l'intervention (J0) avant l'anesthésie, prélèvement de 5 ml de sang veineux périphérique,

- 4 jours après (J4), prélèvement sanguin témoin de 5 ml de sang

veineux rénal à droite et à gauche. La pression artérielle est contrôlée, lorsque cela est possible, à l'aide d'un manomètre à mercure.

- Une semaine après (J7), c'est-à-dire le temps nécessaire au rétablissement complet de l'animal, peut commencer la première épreuve de stimulation, le "tilt", qui se déroule de la façon suivante : L'animal est placé sur une table basculante. Après 15 mn de position horizontale un prélèvement sanguin servant de "témoin" (P1) est effectué dans chacune des deux veines rénales ; la table est alors basculée avec un angle de 40 degrés, animal en position tête haute, pour une durée de 15 mn pendant lesquelles des prélèvements sont effectués aux 5ème (P2), 10ème (P3) et 15ème minute (P4) de "tilt" ; la table est alors remise en position horizontale pour 30 minutes à la fin desquelles un dernier prélèvement sanguin sélectif est effectué (P5).

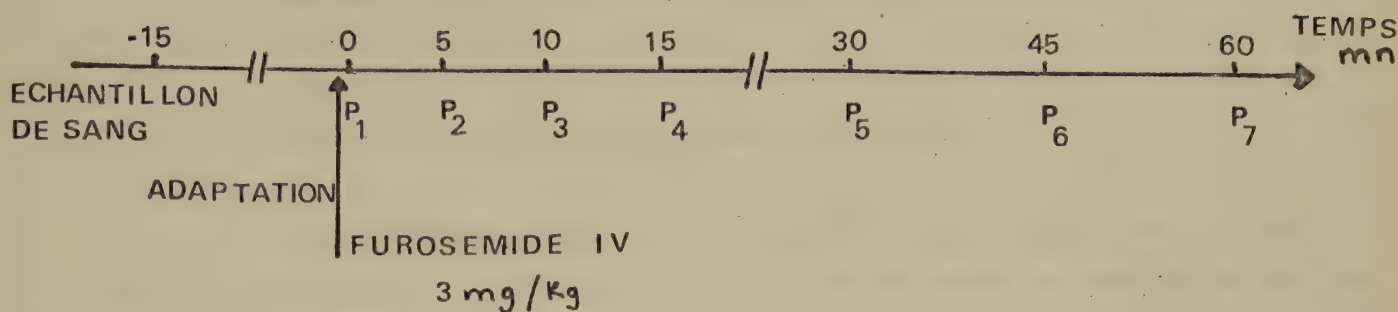
A chaque fois, le volume de sang prélevé, est immédiatement remplacé par la même quantité de liquide de RINGER maintenu à 38° et on pratique une mesure de la pression artérielle.



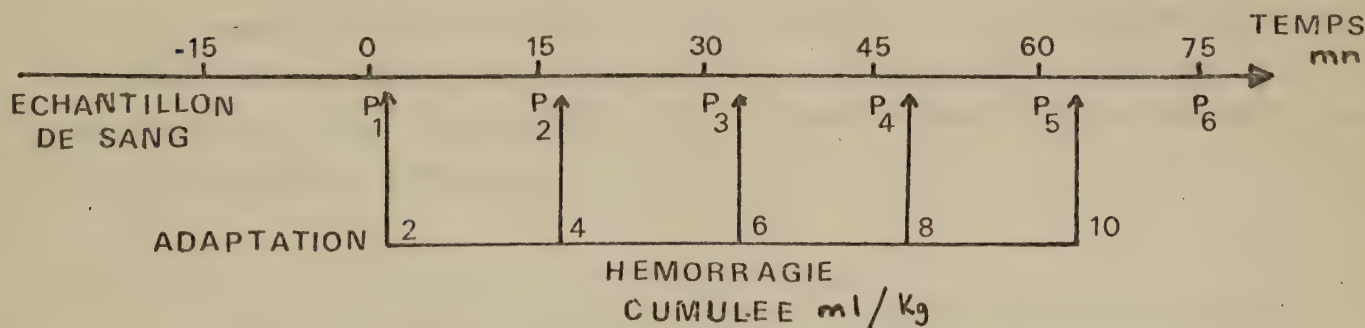
- au 10ème jour après l'opération (J10) deuxième épreuve de stimulation : injection de furosémide (3 mg/kg en une injection I.V. unique) effectuée après un prélèvement témoin (P1), puis recueil de sang veineux rénal aux 5ème (P2), 10ème (P3), 15ème (P4), 30ème (P5), 45ème (P6), 60ème (P7) minutes suivantes.

Comme précédemment, ces prélèvements sont immédiatement remplacés par le même volume de liquide de RINGER et une mesure de la pression

artérielle est effectuée à ce moment là.



- Enfin, à J13, a lieu la dernière expérience : l'hémorragie cumulative pour atteindre un total de 10 ml/kg à raison de 2 ml/kg toutes les 15 minutes. Nous procédons de la façon suivante : après une adaptation de 15 mn suivie d'un prélèvement témoin (P₁), nous pratiquons une première spoliation de 2 ml/kg ; 15 mn plus tard, nouveau prélèvement (P₂) suivi d'une nouvelle hémorragie de 2 ml/kg. Nous effectuons cette manœuvre cinq fois de suite, de telle sorte que le prélèvement de la 75ème minute (P₆) corresponde à une hémorragie totale de 10 ml/kg. La figure suivante schématise ce protocole ; les hémorragies (2 ml/kg) sont figurées par les flèches, la durée d'une hémorragie étant de moins d'une minute.



2) Deuxième série : animaux médullo-surrénalectomisés dans un premier temps puis subissant une dénervation rénale gauche.

Les critères concernant les 6 animaux utilisés ainsi que leur surveillance sont les mêmes. Seule diffère, dans cette série, la préparation chirurgicale nécessitant au préalable une médullo-surrénalectomie bilatérale

a) La médullo-surrénalectomie.

Nous avons procédé selon la technique acquise sous la direction du Professeur J.F. CIER.

Cette opération se déroule en deux temps :

- sous narcose induite par NESDONAL^R, (même technique que celle décrite précédemment) l'animal étant intubé et placé en décubitus ventral, une incision parallèle à la colonne vertébrale et à deux travers de doigt de celle-ci, est pratiquée sur le flanc gauche sur environ 8 à 10 cm et ceci à partir de la dernière articulation costo-vertébrale ; par cette ouverture, en écartant les masses musculaires, on découvre, la loge rénale ainsi que la surrénale gauche. Une incision est alors pratiquée dans le pôle inféro-postérieur de la glande et on procède au curetage de la médullo-surrénale. Un tamponnement minime assure l'hémostase. On termine cette intervention très courte par une fermeture en trois plans.

- quinze jours plus tard, l'animal ayant récupéré, le même type d'intervention est pratiqué à droite, mais il s'agit dans ce cas d'une exérèse totale de la glande surrénale droite.

Nos chiennes ont très bien supporté ce type d'intervention et à ce stade, nous n'avons eu aucune perte. La réalité du curetage gauche a été vérifiée par examen histologique de la glande restante qui ne montrait que du tissu cortical (Pr. Ag. H. PELLET).

b) La troisième phase du protocole chirurgical a lieu un mois plus tard.

Il s'agit de la dénervation rénale gauche couplée au cathétérisme sélectif des deux veines rénales en utilisant la technique précédemment décrite. Cette intervention nous a valu quelques déboires qui nous ont amenés à pratiquer une prémédication ayant pour but :

- . une protection neurovégétative,
- . une lutte contre le choc opératoire.

pour cela nous avons administré :

* avant l'anesthésie

- 1/4 de mg d'ATROPINE^R en I.M.
- 1/2 ampoule d'AVAFORTAN^R en I.V. associée à 25 mg d'HYDROCORTISONE^R.

* dans la perfusion per-opératoire

- 1/2 ampoule d'AVAFORTAN^R, 2,5 mg de DROLEPTAN^R
- quatre à cinq heures après l'intervention, l'animal reçoit enfin 25 mg d'HYDROCORTISONE^R en I.V.D.

Moyennant quoi, la suite du protocole expérimental a pu être strictement identique à celui que nous avons étudié précédemment c'est-à-dire :

- J0 : prélèvement pré-opératoire de sang périphérique
- J4 : prélèvement témoin post-opératoire
- J7 : épreuve du "tilt" passif
- J10 : injection de furosémide
- J13 : hémorragie cumulative.

B - METHODES

Nous avons mesuré deux variables :

1) L'activité rénine plasmatique

La détermination de l'ARP pratiquée sur sang veineux rénal par la méthode radio-immunologique développée au laboratoire par M. VINCENT (1973) consiste à apprécier la quantité d'Angiotensine I formée ; elle est exprimée en ng/l/mn.

2) La pression artérielle moyenne

Sur trois chiens de chaque série nous avons contrôlé, grâce

à un manomètre à mercure, la pression artérielle moyenne au cours de chacune des étapes du protocole expérimental.

C - EXPLOITATION STATISTIQUE DES RESULTATS.

Les résultats expérimentaux sont exprimés sous la forme $\bar{x} \pm \text{SEM}$. Leur analyse statistique a été réalisée par le test "t" de Student de la façon suivante :

. pour chaque groupe d'animaux, la signification de la différence existant entre l'ARP des reins contrôle et dénervé sera notée par rapport à 0 indiquant ainsi l'importance de l'innervation rénale ;

. au cours de chaque épreuve, les variations de l'ARP en valeurs absolues observées au niveau du rein contrôle (ΔC) et du rein dénervé (ΔD) seront-elles aussi comparées à 0 pour tester l'efficacité du stimulus, Quand à la signification de la comparaison de ΔC et ΔD , elle sera évaluée par test "t" classique.

00
00

III - LES RESULTATS

A - INFLUENCE DES NERFS RENAUX CHEZ LES CHIENS NON MEDULLO-SURRENALECTOMISE

=====

1° - Sur les valeurs basales de l'ARP

La figure n° 1 montre l'évolution de l'ARP au cours des différents jours du protocole expérimental. Les valeurs individuelles, obtenues aux cours de ces prélèvements témoins, ainsi que la moyenne de leur différence comparée par test "t" à 0, sont rassemblées dans le tableau n° 1.

De façon générale, l'ARP est notée :

- . C : pour le sang veineux rénal droit servant de contrôle
- . D : pour le rein dénervé.

Deux points sont à relever :

- au 4ème jour post-opératoire, l'ARP toujours très élevée témoigne de la non récupération du choc opératoire ; le retour à des valeurs normales est constaté à J7, jour où nous commençons notre expérimentation.

- Etant donné les variations inter-individuelles des valeurs de l'ARP, il n'y a, en moyenne, pas de différence significative entre les valeurs "C" et "D". Toutefois, comme le montre le tableau n° 1, chez un même chien, l'ARP du sang en provenance du rein dénervé est toujours inférieure à celle du sang veineux controlatéral.

CH IEN N°	AVANT J0	J4			J7			J10			J13		
		C	D	C-D	C	D	C-D	C	D	C-D	C	D	C-D
1	99,5	390	359	31	81,4	56,9	24,5	81,8	68	13,8	124,5	97,2	27,3
3	115	-	-	-	42,1	34,2	7,9	64,9	49,5	15,4	55,1	49,2	5,9
4	28,6	31	14,3	16,7	21,9	16,5	5,4	30,7	29,3	1,4	54,9	46,8	8,1
5	83,1	40,1	25,2	14,9	26,7	23,2	3,5	43,4	35,3	8,1	48,3	42,4	5,9
6	23,9	275	272	3	36,5	36	0,5	14,3	12,7	1,6	24,9	20,5	4,4
7	-	100	97,3	2,7	35,8	29,3	6,5	93,9	85,1	8,8	48,3	38,7	9,6
$\bar{x}$	70	167,2	153,2	13,6	40,7	32,6	8,1	54,8	46,7	8,2	59,3	49,1	10,2
$\pm$	18,5	70,8	69	5,2	8,6	5,6	3,4	12,5	10,8	2,4	13,8	10,4	3,5
SEM													
P	-			$\leq 0,05$			$\leq 0,05$			$\leq 0,01$			$\leq 0,025$

Tableau n° 1 Evolution de l'ARP (ng/l/mn) mesurée dans chaque veine rénale, et de leur différence, lors des prélèvements effectués dans les conditions basales aux différents jours du protocole.
La valeur de p est déterminée par test t de comparaison à 0, de la différence C-D.

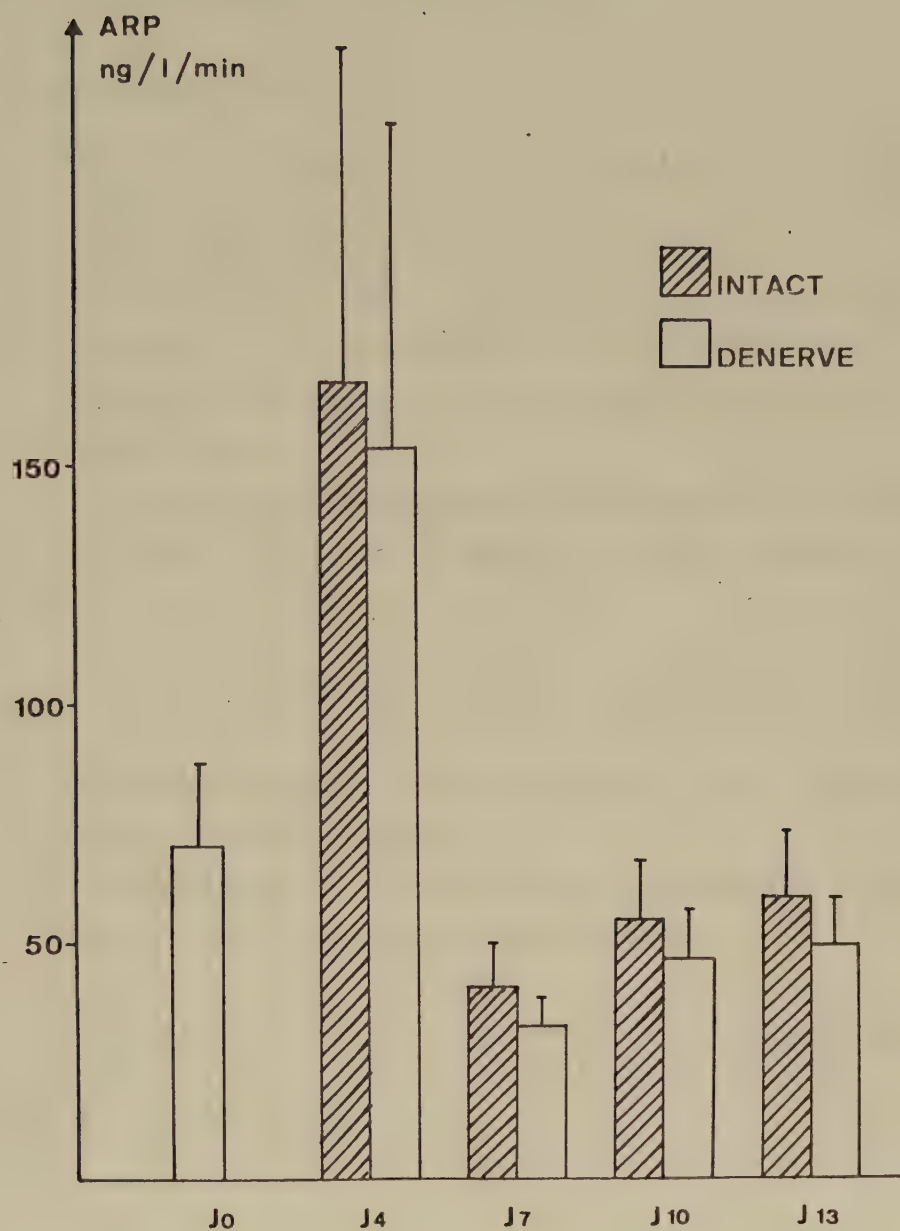


Figure n° 1

Evolution des valeurs absolues de l'ARP à l'état basal
au cours du protocole expérimental.

2° - Au cours du tilt

Les résultats de ce test de stimulation sont réunis dans les tableaux 2 et 3 ainsi que dans les figures 2 et 3.

Il faut noter que :

- l'ARP dans le sang de la veine rénale du rein contrôle
 - . s'élève de façon significative par rapport à la valeur témoin dès la 5ème minute du "tilt" (augmentation de $10,1 \pm 3,5$ ng/l/mn : $P < 0,025$). Cette élévation se retrouve à la 10ème minute ($12,5 \pm 5,5$ ng/l/mn : $P < 0,05$) mais non à la 15ème minute de ce test, en raison des variations inter-individuelles importantes,
 - . retourne à sa valeur basale dès l'arrêt du stimulus et, à la fin des 30 minutes de repos, est même légèrement inférieure ($P < 0,05$).
- la valeur de l'ARP dans le sang veineux du rein dénervé controlatéral :
 - . est dès le départ significativement plus basse ($P < 0,05$) que celle du rein contrôle,
 - . ne répond pas à la stimulation exercée par le "tilt" puisqu'il n'y a aucune variation significative.
- La variation d'ARP du rein contrôle est significativement plus élevée que celle du rein dénervé à la 5ème minute ($P < 0,025$) et 10ème minute ($P < 0,05$) du "tilt" (figure n°3).

CHIEN N°	Témoïn : P1			Tilt 5' : P2			Tilt 10' : P3			Tilt 15' : P4			Repos 30' : P5		
	C	D	C-D	C	D	C-D	C	D	C-D	C	D	C-D	C	D	C-D
1	81,4	56,9	24,5	106	57,1	48,9	104	53,8	50,2	71,7	50,4	21,3	66,2	51	15,2
3	42,1	34,2	7,9	43,4	32,5	10,9	77,2	34,7	42,5	98,6	33,1	65,5	35,3	29,9	5,4
4	21,9	16,5	5,4	28	12,1	15,9	21,2	11,4	9,8	25,9	16,5	9,4	21,8	15,7	6,1
5	26,7	23,2	3,5	29,9	23,2	6,7	31,3	23,9	7,4	25,9	21,9	4	23,2	26,7	-3,5
6	36,5	36	0,5	46,1	31,2	14,9	40,7	24,5	16,2	33,8	27,1	6,7	25,4	23,1	2,3
7	35,8	29,3	6,5	51,8	39,4	12,4	45,1	38,4	6,7	59,9	53,2	6,7	37	35,2	1,8
$\bar{x} + \frac{s}{\sqrt{n}}$	40,7	32,7	8,1	50,9	32,6	18,3	53,3	31,1	22,1	52,6	33,6	18,9	34,8	30,3	4,6
SEM	8,6	5,6	3,4	11,6	6,2	6,2	12,7	5,9	7,8	11,9	6,2	9,6	6,7	4,9	2,5
p	<0,05			<0,025			<0,025			NS			NS		

Tableau n° 2 Evolution des valeurs absolues de l'ARP (ng/l/mn) et de leur différence lors des prélèvements effectués au cours du "tilt".

La valeur de p est déterminée par test t de comparaison à 0 de la différence C-D.

Δ	P2 - P1		P3 - P1		P4 - P1		P5 - P1	
	ΔC	ΔD	ΔC	ΔD	ΔC	ΔD	ΔC	ΔD
CHIEN N°								
1	24,6	0,2	22,6	-3,1	-9,7	-6,5	-15,2	-5,9
3	1,3	-1,7	35,1	0,5	56,5	-1,1	-6,8	-4,3
4	6,1	-4,4	-0,7	-5,1	4	0	-0,1	-0,8
5	3,2	0	4,6	0,7	-0,8	-1,3	-3,5	3,5
6	9,6	-4,8	4,2	11,5	-2,7	-8,9	-11,1	-12,9
7	16	10,1	9,3	9,1	24,1	23,9	1,2	4,9
$\bar{x}$	10,1	-0,1	12,5	-1,6	11,9	1,01	-5,9	-2,6
$\pm$								
SEM	3,5	2,2	5,5	2,8	10,1	4,7	2,6	2,6
P_o	$\leq 0,025$	NS	$\leq 0,05$	NS	NS	NS	$\leq 0,05$	NS
P C-D	$\leq 0,025$		$\leq 0,05$		NS	NS	NS	NS

Tableau n° 3 Différence (Δ) d'ARP (ng/l/mn), pour chaque veine rénale, entre chaque prélèvement et le prélèvement témoin au cours du "tilt";
 P_o déterminé par test t de comparaison à 0
 P_{C-D} déterminé par test t de comparaison des augmentations d'ARP dans chaque veine rénale.

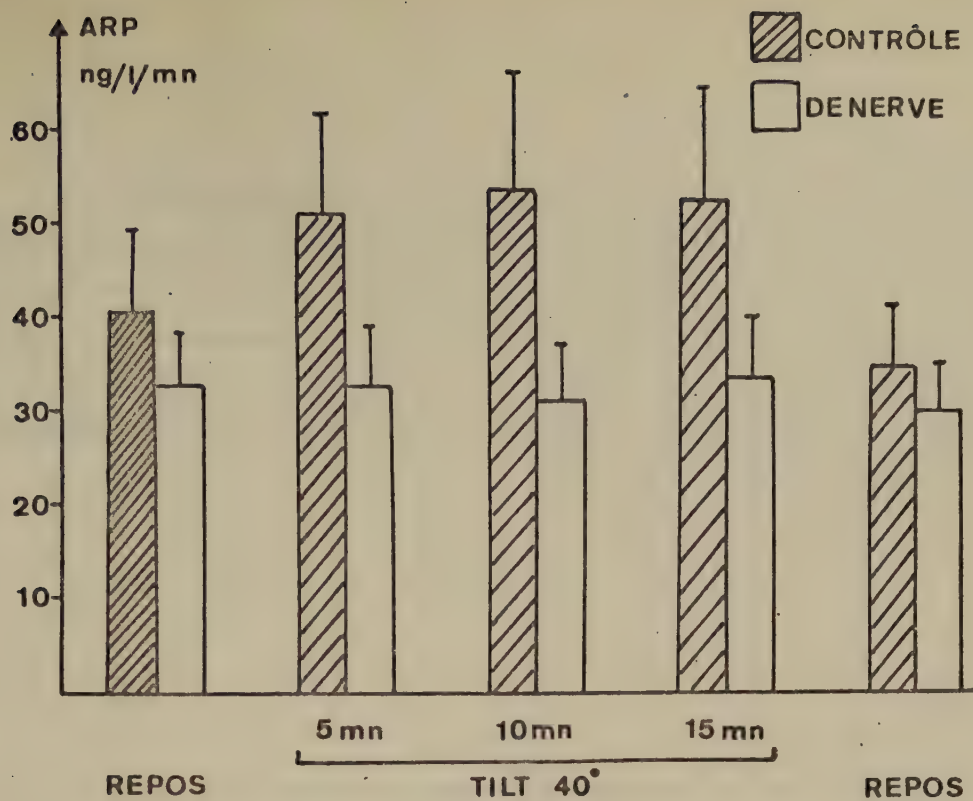


Figure n° 2 Evolution des valeurs absolues de l'ARP au cours du "tilt".

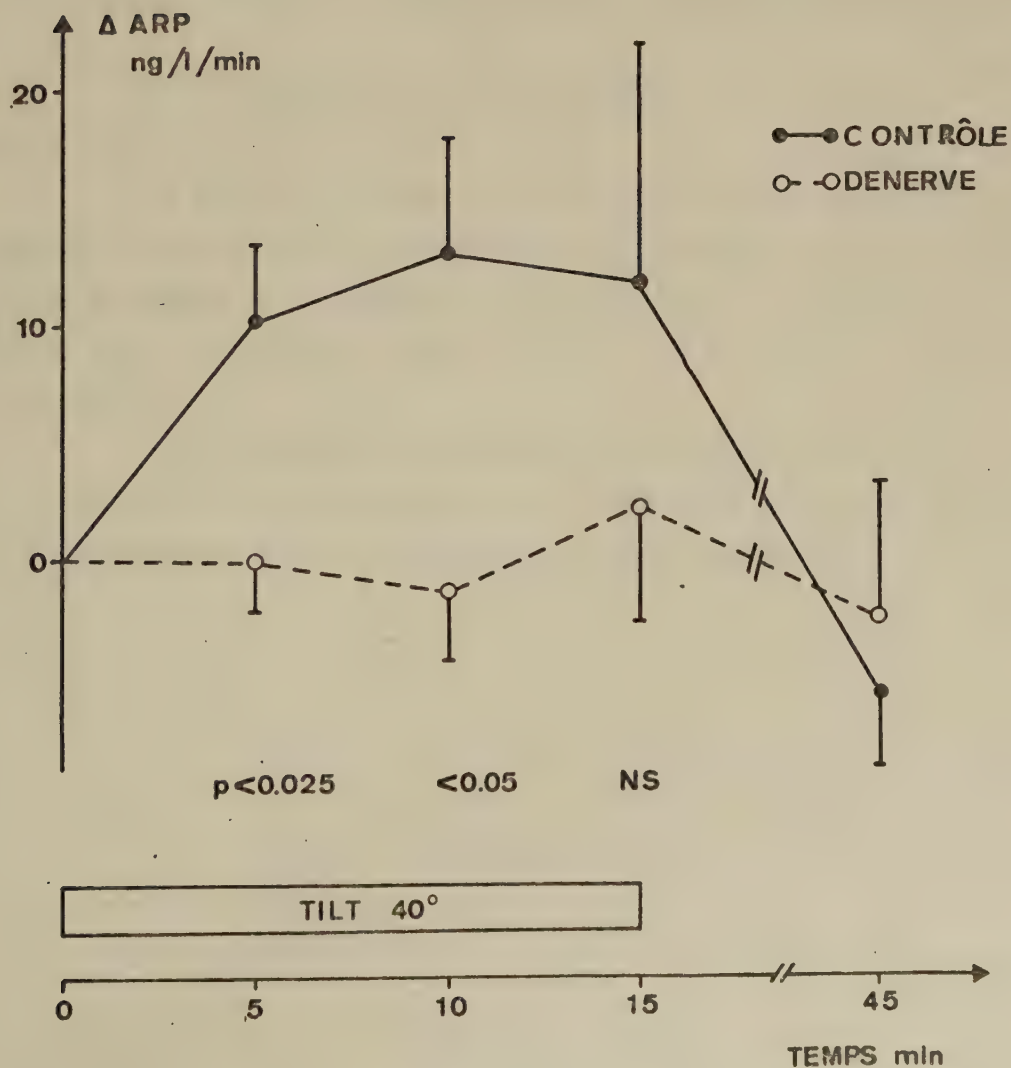


Figure n° 3 Augmentation d'ARP induite par le "tilt" dans chaque veine rénale.

D'autre part, la P.A. moyenne, bien que nous ne puissions pas tirer de conclusions statistiques ($n = 3$), est stable : on note seulement une petite augmentation à la 5ème minute comme le montre le tableau suivant (n° 4).

PA : Chienne	Témoin	Tilt 5 mn	Tilt 10 mn	Tilt 15mn	repos après 30 mn
6	13	13	12,5	12,5	13
7	12,5	13,5	12	12	11,5
5	10,5	12	11	11,5	11
$\bar{x}$	12	12,8	11,8	12	11,8

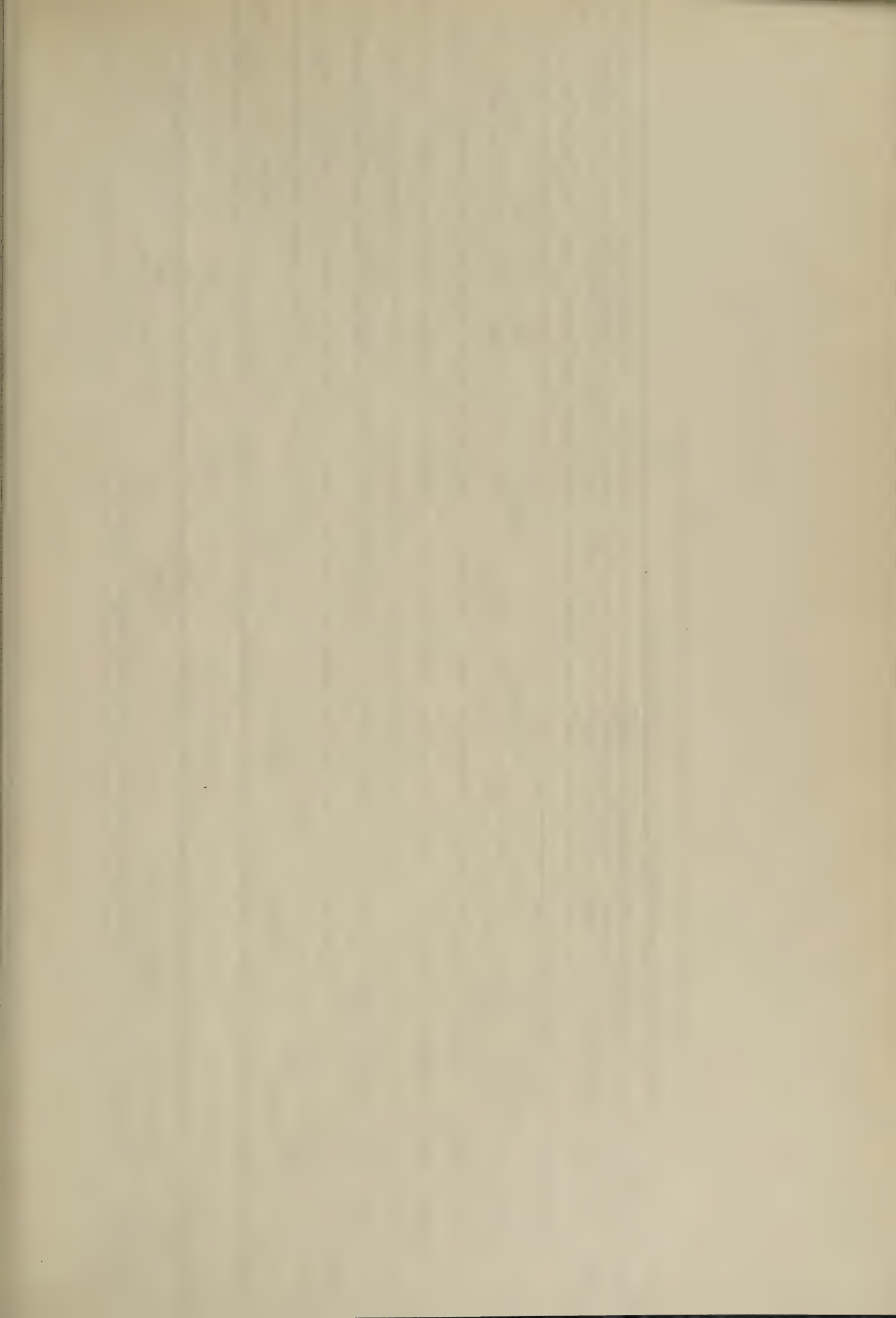
Tableau n° 4 Evolution de la P.A. moyenne au cours du "tilt".

3° - Après injection I.V. d'une dose unique de Furosémide (3mg/kg)

Les tableaux n°5 et 6 ainsi que les figures n° 4 et 5 présentant les résultats obtenus montrent que :

- 5 minutes seulement après l'injection du diurétique, l'ARP s'élève de façon très significative dans les deux veines rénales. L'augmentation maximum atteinte à la 10ème minute, est pour le rein dénervé de $205,9 \pm 35,2$ ng/l/mn ($P < 0,01$) et le rein contrôle de $289,6 \pm 31,7$ ng/l/mn ($P < 0,001$).

- l'augmentation d'ARP est, jusqu'à la 45ème minute suivant l'injection, significativement plus élevée dans la veine rénale du rein contrôle (figure n° 5) que dans celle du rein dénervé.



Témoïn : P1		Lasilix 5' : P2			Lasilix 10' : P3			Lasilix 15' : P4			Lasilix 30' : P5			Lasilix 45' : P6			Lasilix 60' : P7				
N°	C	D	C-D	C	D	C-D	C	D	C-D	C	D	C-D	C	D	C-D	C	D	C-D			
1	81,8	68	13,8	358	304	54	403	268	135	372	259	113	342	231	111	332	225	107	254	202	
3	64,9	49,5	15,4	291	249	42	390	292	98	429	302	127	247	196	51	292	177	115	148	136	
4	30,7	29,3	1,4	261	137	124	225	139	86	199	109	90	135	66,6	68,4	80,8	56,9	23,9	77,9	50,6	
7	54,4	49,7	4,7	271	194	77	372	321	51	379	304	75	285	237	48	278	214	64	209	223	
$\bar{x}$	57,9	49,1	8,8	295,3	221	74,2	347,5	255	92,5	344,7	243,5	101,2	252,3	182,7	69,6	245,7	168,2	77,5	172,2	152,9	
EM	10,6	7,9	3,4	21,8	35,9	18,1	41,3	40,1	17,3	50,2	46	11,6	43,6	39,7	14,5	56,1	38,5	21,1	38,2	38,8	
p	<0,05			<0,025			<0,01			<0,001			<0,01			<0,025					

Tableau n° 5 Evolution des valeurs absolues de l'ARP (ng/l/mn) et de leur différence avant et après une injection de FUROSEMIDE (3 mg/kg) IV.

La valeur de p est déterminée par test t de comparaison à 0 de C-D.

CHIEN:	P2 - P1		P3 - P1		P4 - P1		P5 - P1		P6 - P1		P7 - P1	
N°	ΔC	ΔD	ΔC	ΔD	ΔC	ΔD	ΔC	ΔD	ΔC	ΔD	ΔC	ΔD
1	276,2	236	321,2	200	290,2	191	260,2	163	250,2	155	172,2	134
3	226,1	199,5	325,1	242,5	364,1	252,5	182,1	146,5	228,1	127,5	83,1	86,5
4	230,3	107,7	194,3	109,7	168,3	79,7	104,4	37,3	50,1	27,6	47,2	21,3
7	216,6	144,3	317,6	271,3	324,6	254,3	230,6	187,3	223,6	164,3	154,6	173,3
$\bar{x}$	237,3	171,9	289,6	205,9	286,8	194,4	194,3	133,5	188	119,1	114,3	103,8
$\pm$												
SEM	13,2	28,5	31,7	35,2	42,2	40,9	34	33,2	46,3	31,5	29,5	32,7
P_o	0,001	0,005	0,001	0,01	0,005	0,01	0,01	0,025	0,025	0,025	0,025	0,05
P_{C-D}	$< 0,05$		$< 0,01$		$< 0,0025$		$< 0,01$		$< 0,01$			NS

Tableau n° 6 Différence (Δ) d'ARP (ng/1/mn), pour chaque veine rénale, entre chaque prélèvement et le prélèvement témoin après une injection de Furosémide ;
valeur de P_o déterminée par test t de comparaison à 0.
 P_{C-D} déterminée par test t de comparaison des augmentations d'ARP.

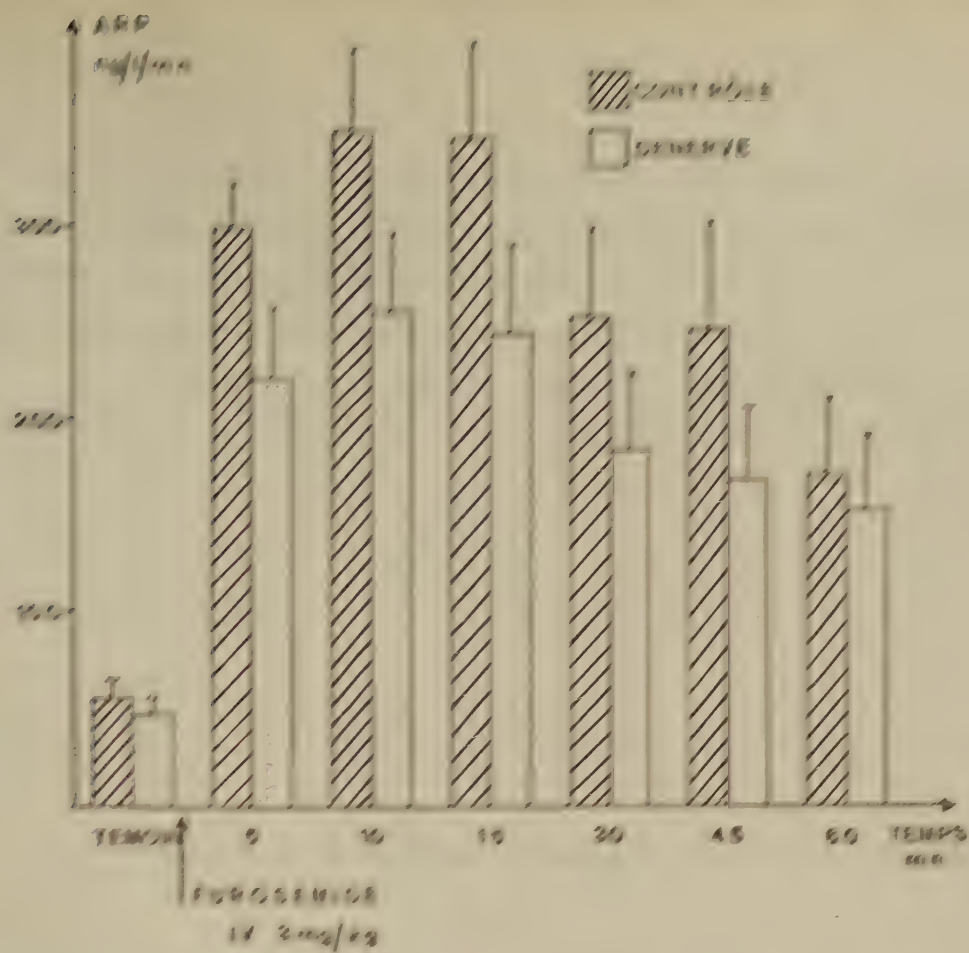


Figure 21. A. L'augmentation des pressions artérielles de 2 rats après la section du sympathique.

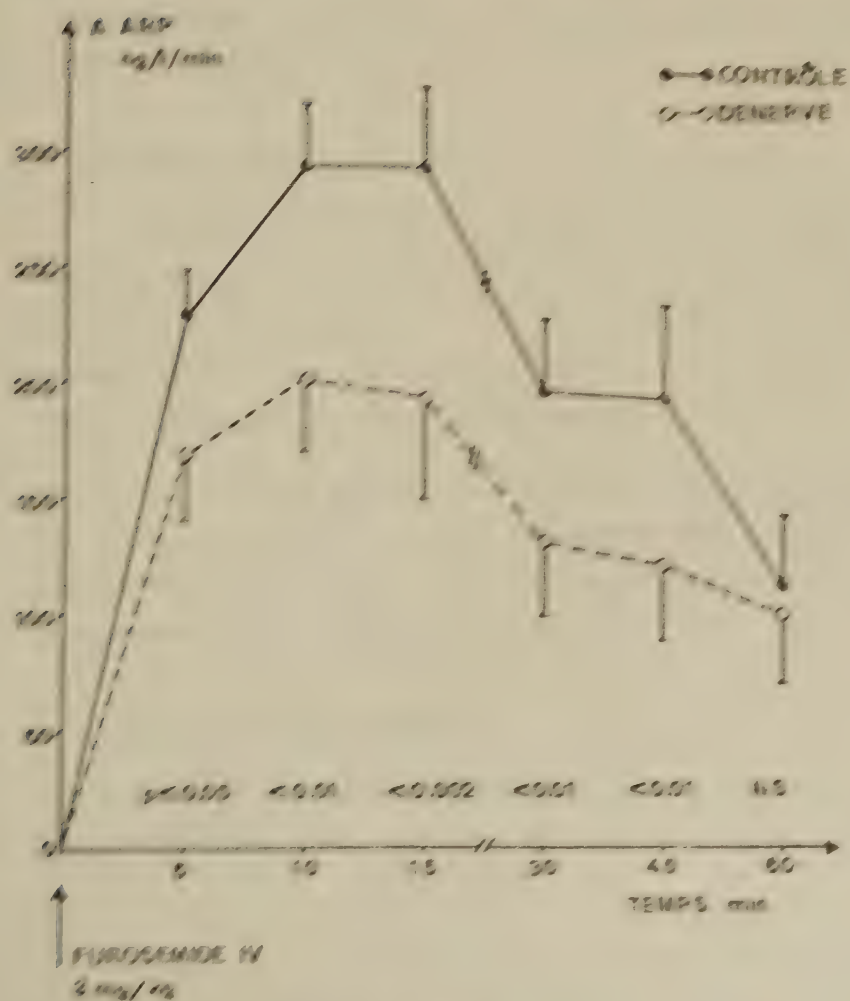


Figure 21. B. L'augmentation des pressions artérielles par l'administration de Furazemide chez des rats à sympathique sectionné.

La PA moyenne ne varie pratiquement pas pendant cette épreuve et se maintient aux alentours de 11 cm d'Hg. L'évolution de la PA pour chaque chien est consignée dans le tableau ci-dessous (n°7).

(	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:Témoin	: L 5 mn	: L 10mn	: L 15mn	: L 30mn	: L 45mn	: L 60mn	)
(Chien n°:	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	)
(	3	: 12	: 12	: 11,5	: 11,5	: 11,25	: 11,5	: 10,5
(	:	:	:	:	:	:	:	)
(	7	: 9,5	: 11,75	: 12	: 12	: 12	: 11,5	: 10,5
(	:	:	:	:	:	:	:	)
(	4	: 9,5	: 9	: 9,5	: 10	: 10,75	: 9,75	: 9,5
(	:	:	:	:	:	:	:	)
(	:	:	:	:	:	:	:	)
(	$\bar{x}$	: 10,3	: 10,9	: 11	: 11	: 11,3	: 11	: 10,1
(	:	:	:	:	:	:	:	)

Tableau n° 7 Evolution de la P.A. moyenne au cours de l'épreuve "Furosémide".

4° - Lors d'une hémorragie cumulative / 2 ml/kg toutes les 15 minutes jusqu'à 10 ml/kg.

Les résultats rassemblés dans les tableaux n° 8 et 9 et les figures 6 et 7 mettent en évidence que :

- 1'ARP du rein contrôle:

. s'élève de façon significative par rapport à la valeur témoin dès la première spoliation c'est-à-dire pour 2 ml/kg (augmentation de $27,3 \pm 10$ ng/l/mn : $P < 0,05$) ; Cette élévation se poursuit progressivement pour atteindre $70,7 \pm 15,3$ ng/l/mn ($P < 0,005$) lors d'une saignée globale de 10 ml/kg.

. est dès le départ significativement plus importante que celle du rein dénervé ($P < 0,05$) mais, pour une hémorragie totale de 10ml/kg, la différence entre l'ARP des deux veines rénales n'est plus statistiquement significative.

- L'ARP du rein dénervé,

. répond de façon identique, puisqu'il existe une augmentation significative tout au long de l'hémorragie, et aussi rapidement

CHIEN: N°	Témoïn P1			Hém. 15' : P2 (2ml/kg)			Hém. 30' : P3 (4ml/kg)			Hém. 45' : P4 (6 ml/kg)			Hém. 60' : P5 (8 ml/kg)			Hém. 75' : P6 (10 ml/kg)		
	C	D	C-D	C	D	C-D	C	D	C-D	C	D	C-D	C	D	C-D	C	D	C-D
1	124,5	97,2	27,3	126	104	22	142	108	34	135	114	21	138	133	5	200	156	44
3	55,1	49,2	5,9	90,1	65,9	24,2	71,7	62,9	8,8	56,4	43,2	13,2	51,9	44,2	7,7	68,4	82,8	-14,4
4	54,9	46,8	8,1	109	71,6	37,4	120	86	34	128	129	-1	189	130	59	155	137	18
5	48,3	42,4	5,9	87,9	51,4	36,5	61,9	58,2	3,7	73,1	59,6	13,5	91,9	62,3	29,6	119	83,8	35,2
6	24,9	20,5	4,4	31,3	22,9	8,4	39,2	27,6	11,6	51,5	44,7	6,8	107	64,9	42,1	119	101	18
$\bar{x}$	61,5	51,2	10,3	88,9	63,1	25,7	87	68,5	18,4	88,8	78,1	10,7	115,6	86,9	28,7	132,3	112,1	20,2
SEM	16,6	12,5	4,2	15,9	13,2	5,3	19	13,5	6,4	17,8	18,1	3,6	23	18,5	10,2	21,8	14,7	9,9
P	<0,05			<0,005			<0,025			<0,025			<0,025			NS		

Tableau n° 8 Evolution des valeurs absolues de l'ARP (ng/l/mn) et de leur différence au cours d'une hémorragie cumulative (2 ml/kg toutes les 15 mn).
La valeur de p est déterminée par test de t de comparaison à 0 de C-D.

CHIEN	P2 - P1		P3 - P1		P4 - P1		P5 - P1		P6 - P1	
N°	Δ C	Δ D	Δ C	Δ D	Δ C	Δ D	Δ C	Δ D	Δ C	Δ D
1	1,5	6,8	17,5	10,8	10,5	16,8	13,5	35,8	75,5	58,8
3	35	16,7	16,6	13,7	1,3	-6	-3,2	-5	13,3	33,6
4	54,1	24,8	65,1	39,2	73,1	82,8	134,1	83,2	100,1	90,2
5	39,6	9	13,6	15,8	24,8	17,2	43,6	19,9	70,7	41,4
6	6,4	2,4	14,3	7,1	26,6	24,2	82,1	44,4	94,1	80,5
$\bar{x}$	27,3	11,9	25,5	17,3	27,3	26,9	54	35,7	70,7	60,9
SEM	10	3,9	10	5,6	12,3	14,7	24,7	14,5	15,3	10,8
P0	≤ 0,05	≤ 0,025	≤ 0,05	≤ 0,025	≤ 0,05	NS	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,005	≤ 0,005
P _{C-D}	≤ 0,05		NS		NS		NS		NS	

Tableau n° 9 Différence (Δ) d'ARP (ng/1/mn), pour chaque veine rénale, entre chaque prélèvement et le prélèvement témoin au cours d'une hémorragie cumulative.

La valeur de Po est déterminée par test t de comparaison à 0, celle de P_{C-D} par test t de comparaison des augmentations d'ARP, dans chaque veine rénale.

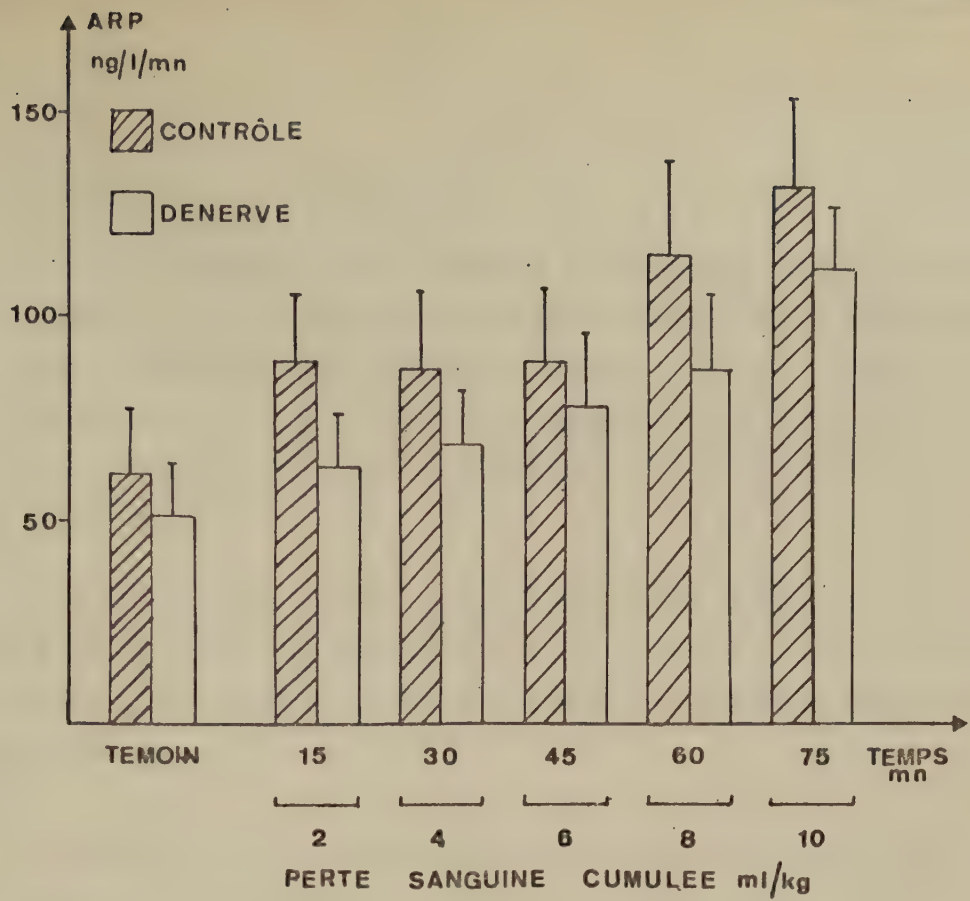


Figure n° 6 Evolution des valeurs absolues de l'ARP au cours de l'hémorragie.

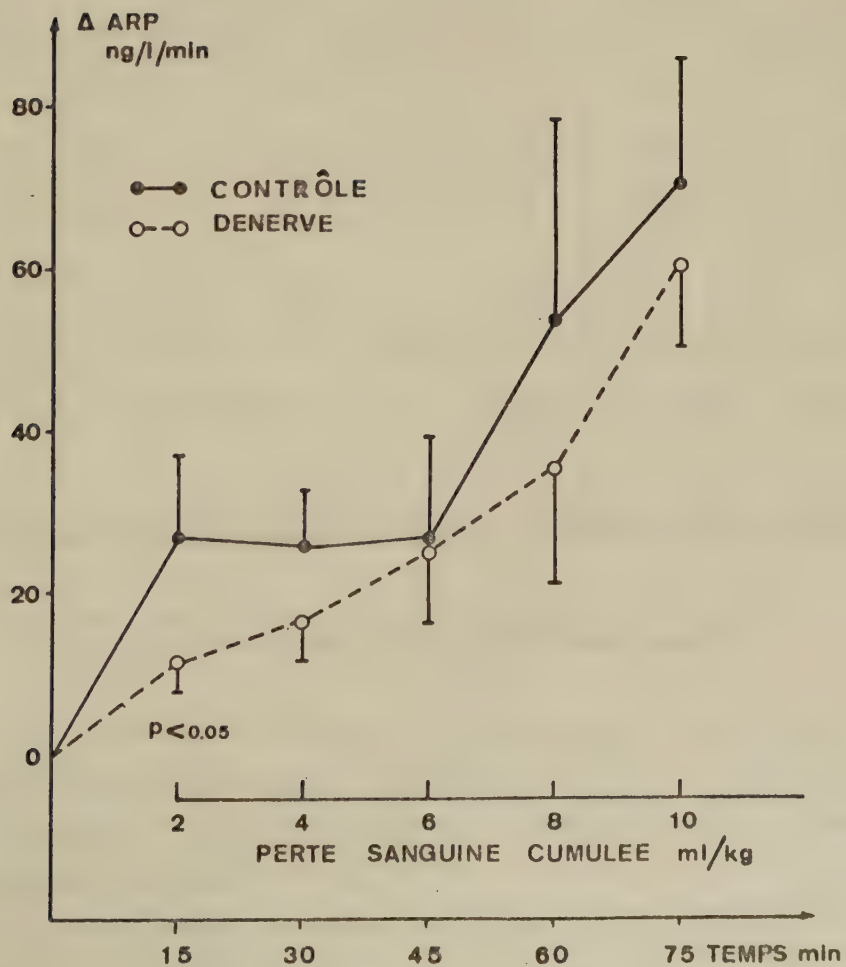


Figure n° 7 Augmentation d'ARP induite par l'hémorragie dans chaque veine rénale.

que celle du rein contrôle.

. sa variation, par rapport à la valeur basale, pour une perte sanguine de 2 ml/kg est significativement plus basse que celle du rein controlatéral : $P < 0,05$ (figure 7) ; pour des spoliations supérieures à 2 ml/kg, il n'y a aucune différence statistiquement significative entre les augmentations d'ARP des reins "contrôle" et "dénervé".

La P.A. moyenne passe au cours de cette épreuve de 10,6 cm Hg valeur témoin à 8,5 cm Hg pour une hémorragie totale de 10 ml/kg; il est probable que sur un plus grand nombre de chiens, cette différence serait statistiquement significative.

Par contre, il faut remarquer qu'après la saignée de 2 ml/kg la P.A. moyenne n'a pas varié (tableau n° 10) mais qu'elle chute pour des pertes supérieures à 6 ml/kg.

PA	Témoin	H. 15 mn	H. 30 mn	H. 45 mn	H. 60 mn	H. 75 mn
Chien n°		2 ml/kg	4 ml/kg	6 ml/kg	8 ml/kg	10 ml/kg
6	10,25	10,5	11	11	10,5	9
5	11	11	11	10	8,5	8,5
4	9,5	9,25	9,25	9	8,5	8
$\bar{x}$	10,6	10,25	10,4	10	9	8,5

Tableau n° 10 Evolution de la P.A. moyenne pendant l'hémorragie cumulée.

B - INFLUENCE DES NERFS RENAUX CHEZ LES CHIENS MEDULLO-SURRENALECTOMISES :

1° - Sur les valeurs basales de l'ARP

Il n'y a qu'à J7 que l'on trouve une différence significative ($P < 0,05$) entre l'ARP du rein contrôle et l'ARP du rein dénervé mais nous n'avons pas pu tirer de conclusion pour J10 et J13 en raison du faible nombre d'observations (tableau n° 11).

Il faut noter d'autre part que l'ARP reste à un niveau élevé en période post-opératoire (fig. 8), contrairement à ce que l'on avait observé chez les chiens normaux.

CHIEN N°	AVANT OPERATION JO	J4			J7			J 10			J 13		
		C	D	C-D	C	D	C-D	C	D	C-D	C	D	C-D
1	44,3	147	137	10	36,7	34,4	2,3	63,6	60,9	2,7	-	-	-
2	104	76,1	74,3	1,8	31,6	27,6	4	-	-	-	-	-	-
3	225	249	252	-3	181	126	55	123	129	-6	196,5	96,4	100,1
4	134	37,6	38,9	-1,3	18,3	15,1	3,2	42,7	46,1	-3,4	38,1	30,8	7,3
5	232	236	232	4	246	252	-6	-	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	192	128	64	-	-	-	-	-	-
$\bar{x}$	130,6	149,1	146,8	2,3	117,6	97,1	20,4	76,4	78,6	-2,2	117,3	63,6	53,7
$\pm$													
SEM	35,2	42	42	2,2	40,7	37	12,5	-	-	-	-	-	-
P				NS			<0,05						-

Tableau n° 11 Evolution des valeurs absolues de l'ARP (ng/l/mn) des reins contrôle (C) et dénervé (D) ainsi que leur différence lors des prélèvements effectués dans les conditions basales aux différents jours du protocole chez les chiens médullo-surrénalectomisés.
La valeur de p est déterminée par test de t de comparaison à 0 de la différence C-D.

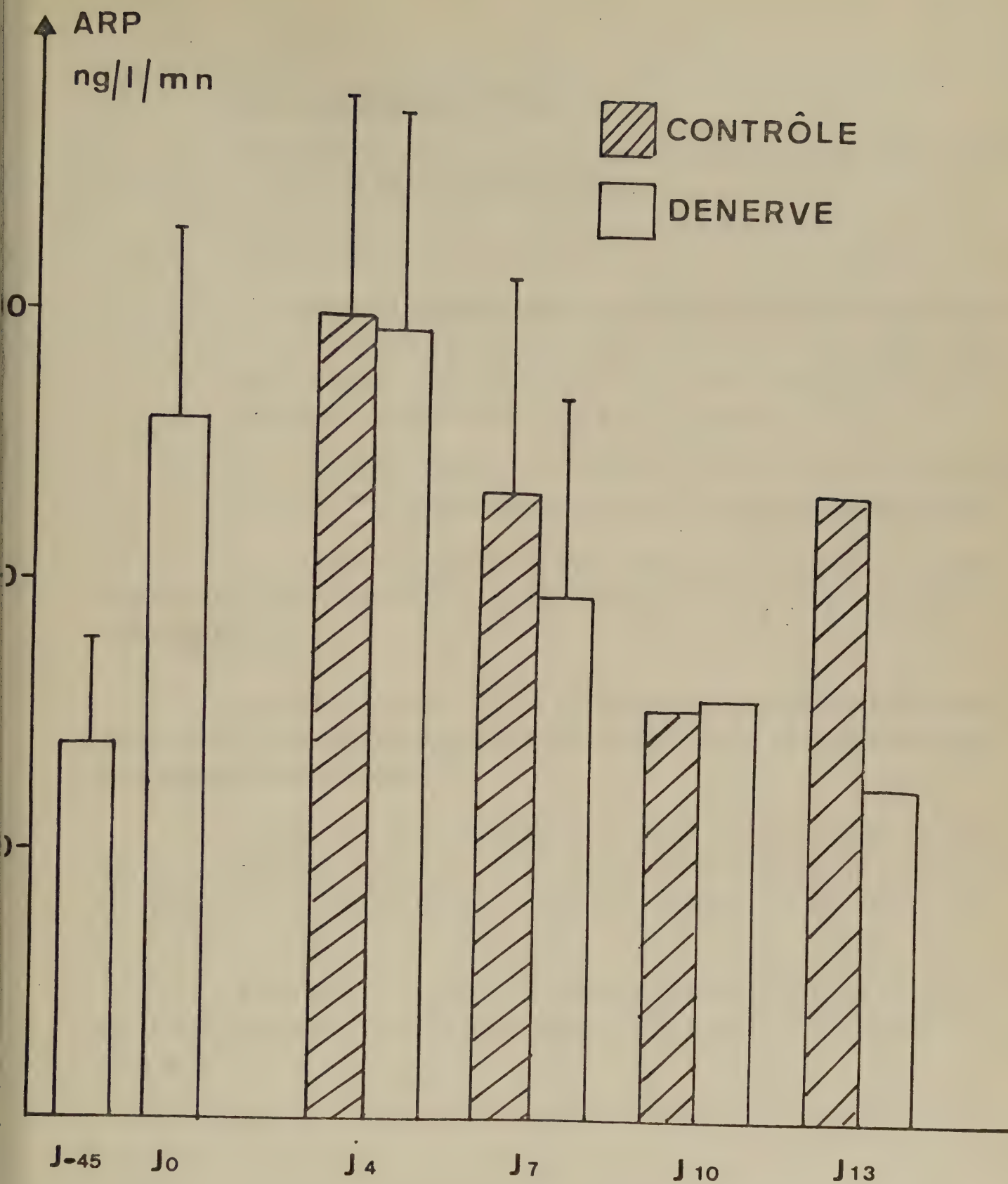


Figure n° 8 Evolution des valeurs absolues de l'ARP à l'état basal au cours du protocole expérimental chez les chiens médullo-surrénalectomisés ;
J-45 : prélèvement effectué avant la médullo-surrénalectomie bilatérale.

2° - Au cours du "tilt"

Les résultats sont rassemblés dans les tableaux n° 12 et 13 ainsi que sur les figures 9 et 10. Nous constatons :

- de la part du rein contrôle:

. l'absence d'augmentation d'ARP significative à la 5ème minute,

. à la 10ème minute, une augmentation d'ARP par rapport à la valeur basale de $46 \pm 24,1$ ng/l/mn ; cette élévation est statistiquement significative : $P < 0,05$ (tableau n° 13),

. à la 15ème minute de l'épreuve l'ARP est proche de la valeur de départ donc avant même le retour à la position horizontale .

- que l'ARP à la sortie du rein dénervé ne subit aucune variation significative par rapport à la valeur contrôle tout au long de l'épreuve (tableau n° 13),

- que la variation d'ARP à la sortie du rein contrôle est significativement plus élevée ($P < 0,05$) que celle du rein dénervé uniquement à la 10ème minute du "tilt",

- enfin, que la différence entre l'ARP des deux veines rénales est statistiquement différente de 0, excepté à la 15ème minute de l'épreuve en raison des variations inter-individuelles (tableau n° 12, figure 9).

Le tableau n° 12 donne les valeurs absolues obtenues au cours de ce "tilt" et met en évidence l'élévation d'ARP dans la veine rénale du côté intact.

CHIEN N°	Témoïn : P1			Tilt 5' : P2			Tilt 10' : P3			Tilt 15' : P4			Repos 30' : P5		
	C	D	C-D	C	D	C-D	C	D	C-D	C	D	C-D	C	D	C-D
1	36,7	34,4	2,3	30,2	30,4	-0,2	32,2	28,8	3,4	28,8	29,3	-0,5	35,8	38,9	-3,1
2	31,6	27,6	4	39,4	28,9	10,5	40	26,1	13,9	64,9	29,9	35	28,8	27	1,8
3	181	126	5,5	167	171	4	219	169	50	151	127	24	192	128	64
4	18,3	15,1	3,2	17,2	14,5	2,7	14,7	15,9	-1,2	14,7	17,4	-2,7	46,8	42,3	4,5
5	246	252	-6	306	189	117	352	232	120	210	252	-42	274	205	69
6	192	128	64	212	123	89	324	145	179	205	180	25	179	178	1
$\bar{x}$	117,6	97,1	20,4	128,6	92,8	35,8	163,5	102,8	60,8	112,4	106	6,4	126	103	22,8
$\pm$															
SEM	40,7	37	12,5	48,2	31,8	21,6	62,9	37,3	29,9	35,7	39,4	11,4	42	31,7	13,8
P	<0,05			<0,05			<0,025			NS			<0,05		

Tableau n° 12 Evolution des valeurs absolues de l'ARP (ng/1/mn), dans chaque veine rénale, et de leur différence lors des prélèvements effectués au cours du "tilt" chez les animaux médullo-surrénalectomisés.
La valeur de P est déterminée par test t de comparaison à 0 de la différence C-D.

Δ CHIEN N°	P2 - P1		P3 - P1		P4 - P1		P5 - P1	
	ΔC	ΔD	ΔC	ΔD	ΔC	ΔD	ΔC	ΔD
1	-6,5	-4	-4,5	-5,6	-7,9	-5,1	-0,9	4,5
2	7,8	1,3	8,4	-1,5	33,3	2,3	-2,8	-0,6
3	-1,4	45	38	43	-30	1	11	2
4	-1,1	-0,5	-3,6	0,8	-3,6	2,3	-28,5	27,2
5	60	-63	106	-20	-36	0	28	-47
6	20	-5	132	17	13	526	-13	50
$\bar{x} \pm$	13,1	-4,3	46	5,6	-5,2	8,7	-1,03	6,01
SEM	10,1	14	24,1	8,9	10,6	8,7	7,9	13,2
P _o	NS	NS	<0,05	NS	NS	NS	NS	NS
P _{C-D}	NS		<0,05		NS		NS	

Tableau n° 13 Différence (Δ) d'ARP (ng/1/mn) pour chaque veine rénale, entre chaque prélèvement et le prélèvement témoin au cours du "tilt" chez les chiens médullo-surrénalectomisés.
P_o déterminé par test t de comparaison à 0
P_{C-D} déterminé par test t de comparaison des augmentations d'ARP dans chaque veine rénale.

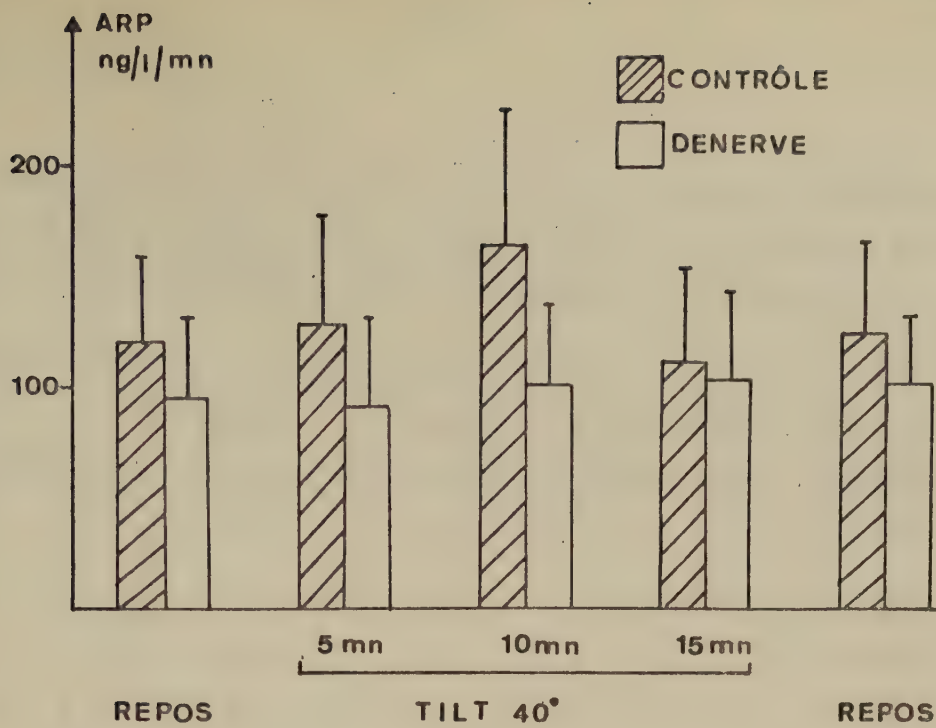


Figure n° 9 Evolution des valeurs absolues au cours du "tilt" chez les chiens médullo-surrénalectomisés.

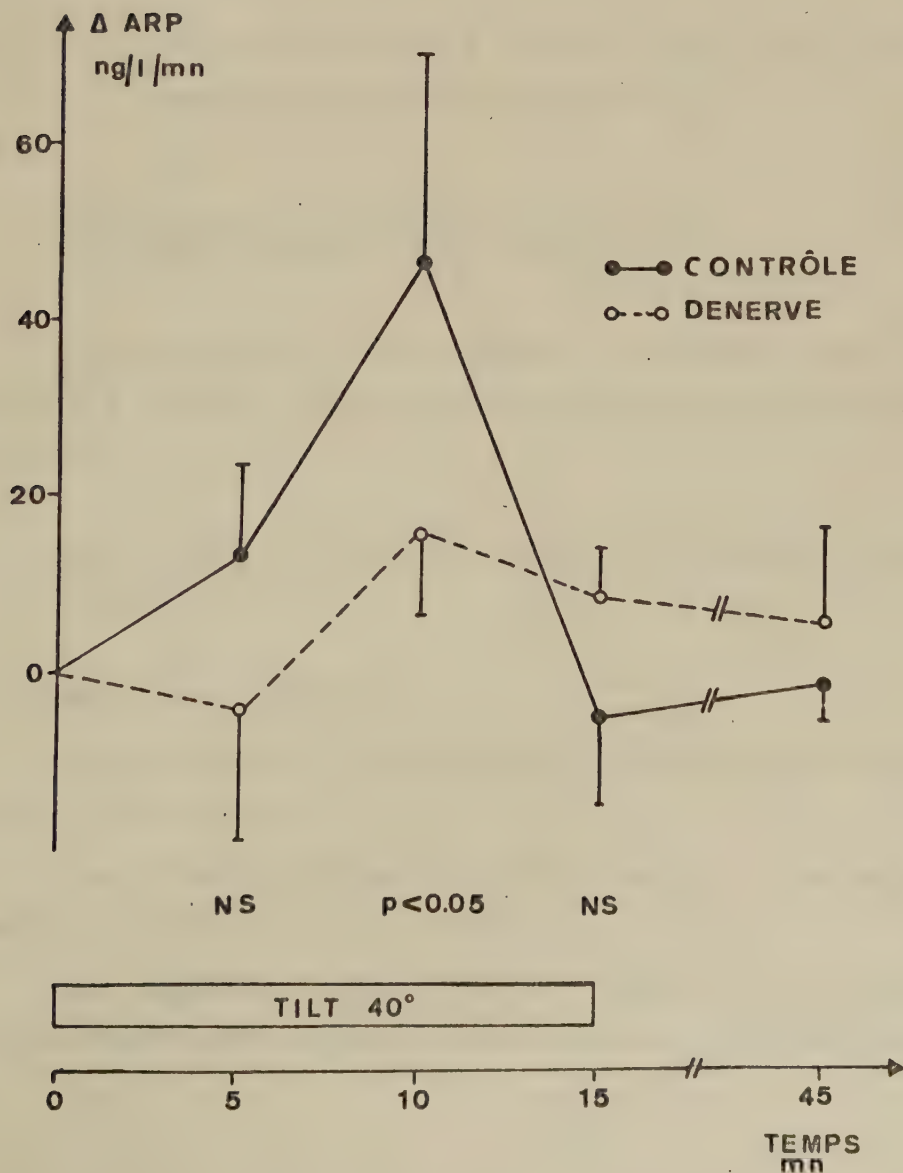


Figure n° 10 Augmentation d'ARP induite par le "tilt" dans chaque veine rénale des chiens médullo-surrénalectomisés.

Au cours de cette épreuve, la P.A. moyenne s'élève et on passe ainsi de 11,6 cm de Hg valeur témoin à 12,75 cm Hg valeur maximum obtenue à la 15ème minute du "tilt", comme l'indique le tableau n° 14.

(PA :	:	:	:	:	:	)
(:	Témoin :	Tilt 5 :	Tilt 10 :	Tilt 15 :	Repos 30 :	)
(Chien n° :	:	:	:	:	:	)
(3 :	12 :	13 :	14 :	14,25 :	12,75 :	)
(4 :	11 :	12 :	12,5 :	12,5 :	12 :	)
(5 :	10,5 :	12 :	11 :	11,5 :	11 :	)
(6 :	12,75 :	13,25 :	13 :	12,75 :	13 :	)
($\bar{x}$:	11,6 :	12,6 :	12,6 :	12,75 :	12,1 :	)

Tableau n° 14 Evolution de la P.A. moyenne, chez les chiens médullo-surrénalectomisés au cours du "tilt".

3° - Après injection de Furosémide

Pour ce stimulus, des problèmes techniques ayant limité son utilisation à 3 chiens, nous devons nous contenter d'une analyse grossière des résultats.

Les résultats obtenus sont présentés dans les tableaux n° 15 et 16 et les figures 11 et 12.

Nous pouvons retenir :

- la rapidité de l'augmentation d'ARP des deux côtés qui est maximum à la 5ème minute,
- des valeurs absolues de l'ARP toujours plus basses du côté dénervé comparativement au rein contrôle,
- une augmentation de l'ARP par rapport à la valeur témoin qui est plus importante pour le rein intact que pour le rein dénervé.

CHIEN N°	Témoïn : P1	Lasilix 5' : P2	Lasilix 10' : P3	Lasilix 15' : P4	Lasilix 30' : P5	Lasilix 45' : P6	Lasilix 60' : P7
	C : D	C : D	C : D	C : D	C : D	C : D	C : D
1	63,6 : 60,9	161 : 202	214 : 185	171 : 151	173 : 154	162 : 157	112 : 103
3	123 : 129	383 : 212	272 : 155	276 : 179	275 : 241	152 : 155	189 : 169
4	42,7 : 46,1	200 : 159	165 : 167	165 : 264	194 : 214	178 : 175	175 : 135
$\bar{x}$	76,4 : 78,6	248 : 191	217 : 169	204 : 198	214 : 203	164 : 162,3	158,6 : 135,6

Tableau n° 15 Evolution des valeurs absolues de l'ARP (ng/l/mn) avant et après une injection de Furosémide (3 mg/kg) Chez les chiens médullo-surrénalectomisés.

CHIEN N°	P2 - P1	P3 - P1	P4 - P1	P5 - P1	P6 - P1	P7 - P1
	Δ C : Δ D	Δ C : Δ D	Δ C : Δ D	Δ C : Δ D	Δ C : Δ D	Δ C : Δ D
1	97,4 : 141,1	150,4 : 124,1	107,4 : 90,1	109,4 : 93,1	98,4 : 96,1	48,4 : 42,1
3	260 : 83	149 : 26	153 : 50	152 : 112	29 : 26	66 : 40
4	157,3 : 113	122,3 : 121	122,3 : 218	151,3 : 168	135,3 : 129	132,3 : 89
$\bar{x}$	171,5 : 112,3	140,5 : 90,3	127,5 : 119,3	137,5 : 124,3	87,5 : 83,6	82,2 : 57

Tableau n° 16 Différence (Δ) d'ARP (ng/l/mn) pour chaque veine rénale entre chaque prélèvement et le prélèvement témoin après une injection de Furosémide chez les chiens médullo-surrénalectomisés.

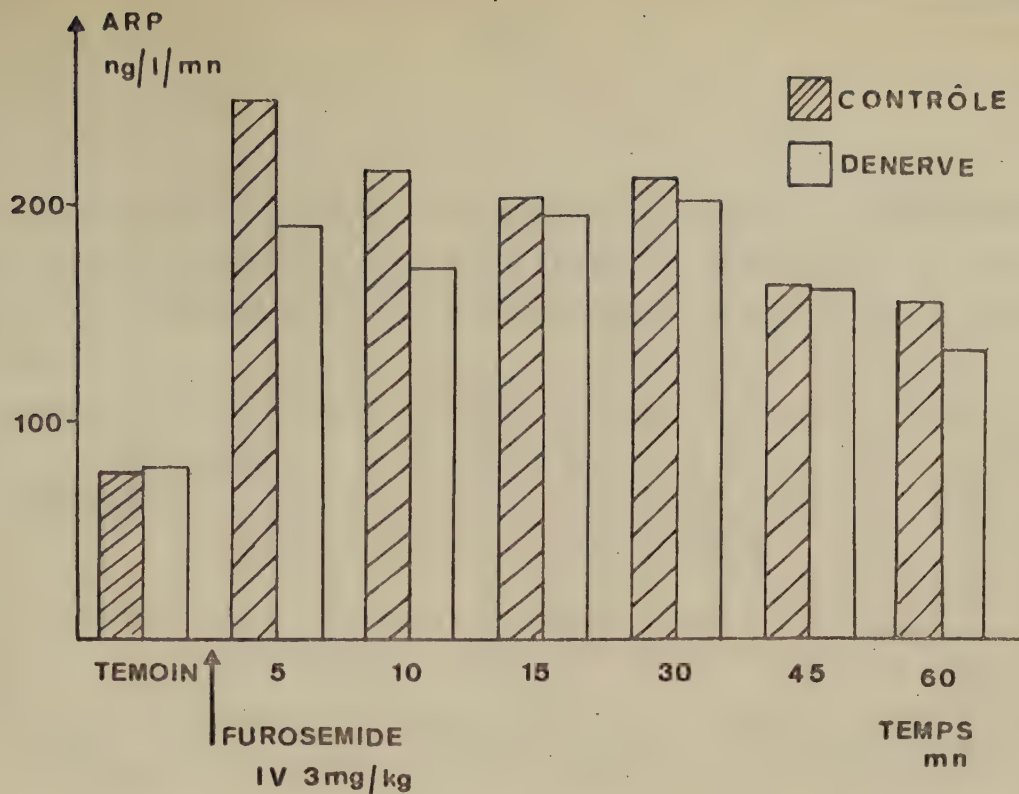


Figure n° 11 Evolution des valeurs absolues de l'ARP avant et après injection de Furosemide chez les chiens médullo-surrénalectomisés.

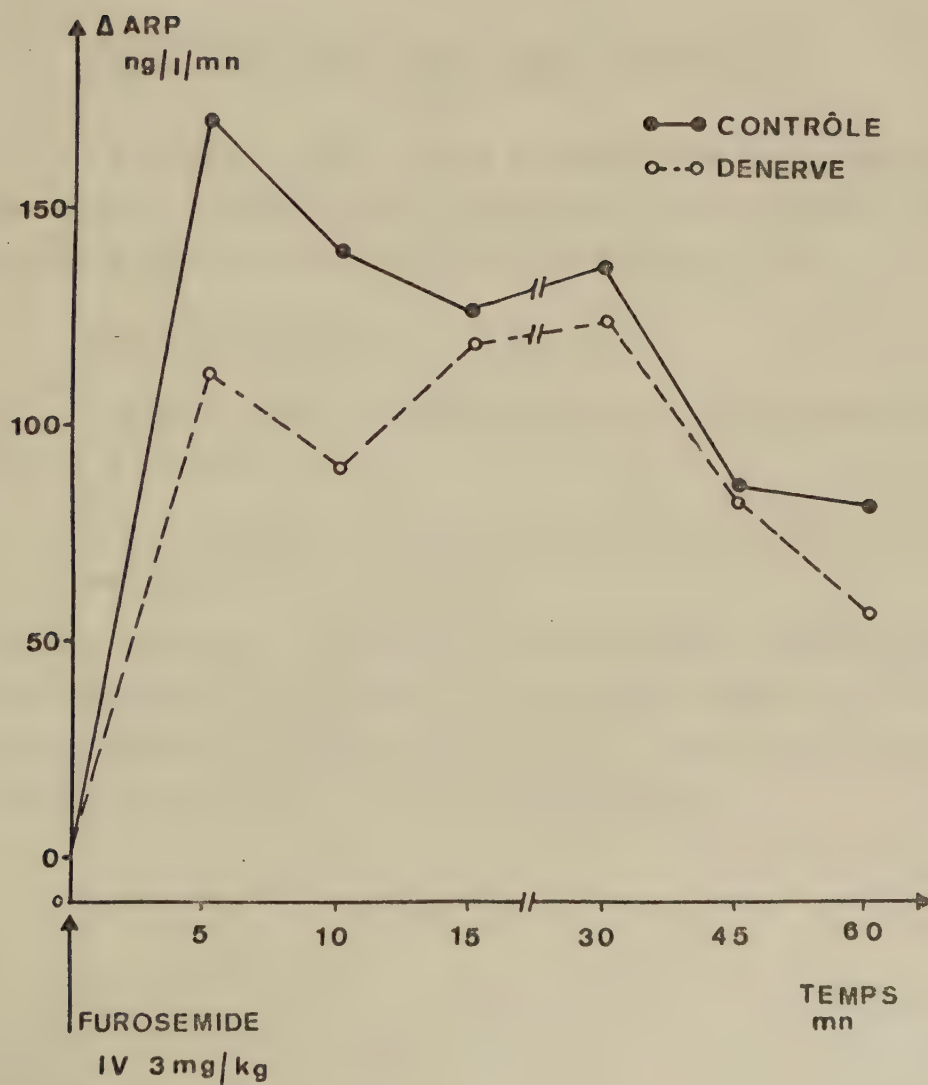


Figure n° 12 Augmentation d'ARP induite par l'injection de Furosemide dans chaque veine rénale chez les chiens médullo-surrénalectomisés.

L'évolution de la P.A. moyenne au cours de cette épreuve est consignée dans le tableau n° 17 : celle-ci est stable si l'on fait abstraction de la valeur obtenue à la 60ème minute après l'injection du diurétique chez le chien n° 3.

(PA :	:	:	:	:	:	:	:	:	:
(Chien n° :	Témoïn :	L5 :	L10 :	L15 :	L30 :	L45 :	L60 :	:	:
(3 :	13,5 :	12 :	12,5 :	12,5 :	12 :	10,25 :	8,5 :	:	:
(4 :	11,5 :	10,5 :	11,5 :	12 :	11,25 :	11 :	11,25 :	:	:
($\bar{x}$:	12,5 :	11,25 :	12 :	12,25 :	11,6 :	10,6 :	9,8 :	:	:

Tableau n° 17 Evolution de la P.A. moyenne chez les chiens médullosurrénalectomisés avant et après injection unique de Furosémide

4° - Lors d'une hémorragie cumulative/

Là encore, nous n'avons pu pratiquer cette épreuve que chez deux animaux ce qui interdit toute conclusion ; les résultats obtenus sont rassemblés dans les tableaux 18-19 et les figures 13-14.

On peut cependant noter que :

- pour le rein contrôle, il existe une augmentation d'ARP dès la saignée de 2 ml/kg,

- pour le rein dénervé, la réponse de l'ARP ne se manifeste qu'à partir d'une hémorragie de 6 ml/kg.

- Au fur et à mesure de la spoliation sanguine, l'ARP croît de façon beaucoup plus importante dans le sang veineux contrôle, si bien que pour une hémorragie globale de 10 ml/kg l'écart entre les augmentations d'ARP "contrôle" et "dénervé" est considérable.

CHIEN	Témoïn P1	Hém. 15' : P2 (2 ml/kg)	Hém. 30' : P3 (4 ml/kg)	Hém. 45' : P4 (6 ml/kg)	Hém. 60' : P5 (8 ml/kg)	Hém. 75' : P6 (10 ml/kg)
N°	C : D	C : D	C : D	C : D	C : D	C : D
3	127 : 96,4	147 : 90,5	146 : 111	121 : 83,8	130 : 108	328 : 148
4	38,1 : 30,8	62,9 : 41,4	140 : 61,7	169 : 100	295 : 196	249 : 162
$\bar{x}$	82,5 : 63,6	105 : 66	143 : 86,3	145 : 91,9	212,5 : 152	288,5 : 155

Tableau n° 18 Evolution des valeurs absolues de l'ARP (ng/l/mn) au cours d'une hémorragie cumulative (2ml/kg toutes 15 mn), chez les chiens médullo-surrénalectomisés, dans chaque veine rénale.

CHIEN	P2 - P1	P3 - P1	P4 - P1	P5 - P1	P6 - P1
N°	Δ C : Δ D	Δ C : Δ D	Δ C : Δ D	Δ C : Δ D	Δ C : Δ D
3	20 : -5,9	19 : 14,6	-6 : -12,6	3 : 11,6	201 : 51,6
4	24,8 : 10,6	101,9 : 30,9	130,9 : 69,2	257 : 165,2	211 : 131,2
$\bar{x}$	22,4 : 2,35	60,45 : 22,7	62,45 : 28,3	88,4 : 206	91,4 : 206

Tableau n° 19 Différence (Δ) (ng/l/mn) pour chaque veine rénale, entre chaque prélèvement et le prélèvement témoin au cours d'une hémorragie cumulative chez des chiens médullo-surrénalectomisés.

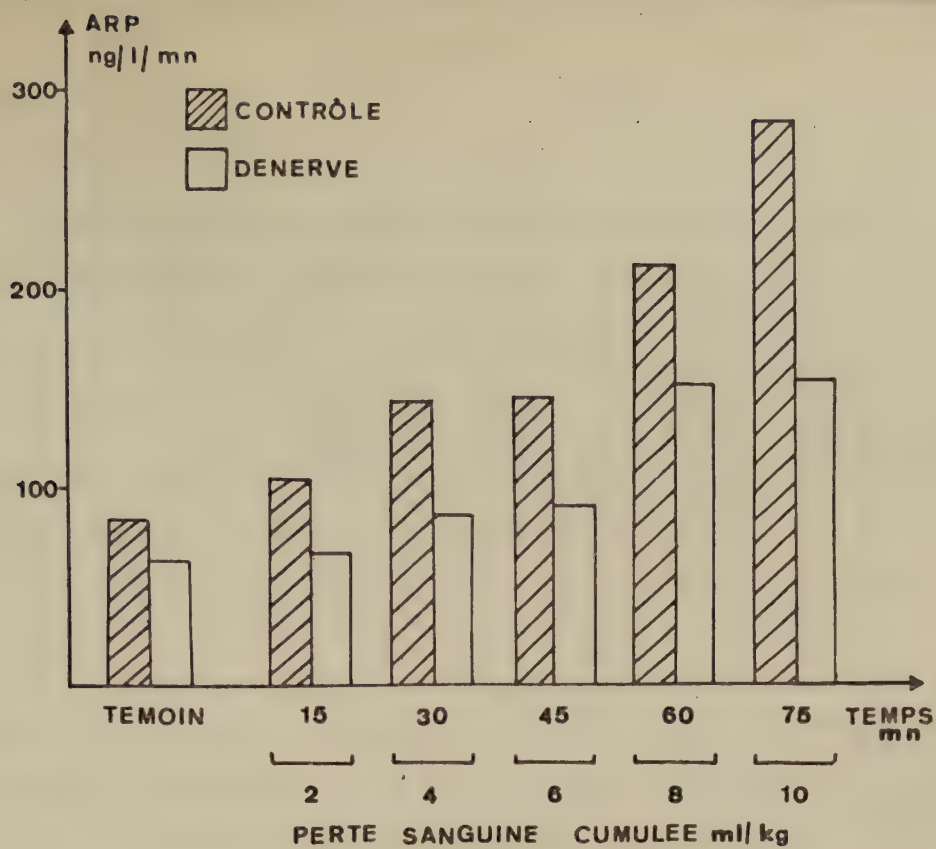


Figure n° 13 Evolution des valeurs absolues de l'ARP au cours de l'hémorragie cumulative chez les chiens médullo-surrénalectomisés.

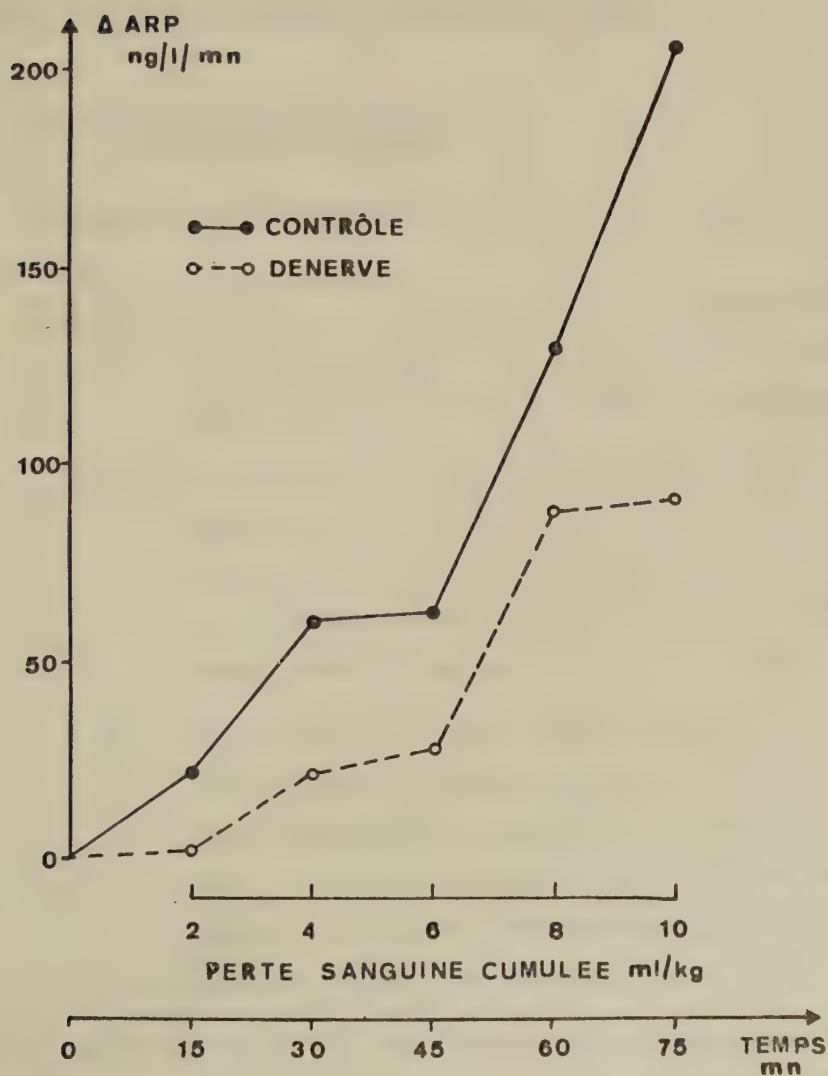


Figure n° 14 Augmentation d'ARP induite par l'hémorragie dans chaque veine rénale des chiens médullo-surrénalectomisés.

Parallèlement à cette hémorragie cumulative, la P.A. moyenne chute à partir d'une perte de 8 ml/kg (tableau n° 20).

	:	Témoïn	:	H. 15 mn	:	H. 30 mn	:	H. 45 mn	:	H. 60 mn	:	H. 75 mn
(Chien n°	:		:	2 ml/kg	:	4 ml/kg	:	6 ml/kg	:	8 ml/kg	:	10 ml/kg
(3	:	12,5	:	11,5	:	11,5	:	11,25	:	11	:	10,5
(4	:	11	:	11	:	11	:	10	:	8,5	:	8
($\bar{x}$	:	11,75	:	11,25	:	11,25	:	10,6	:	9,75	:	9,25

Tableau n° 20 Evolution de la P.A. moyenne chez des chiens médullosurrénalectomisés pendant l'hémorragie cumulée.

C - COMPARAISON DES RESULTATS DES DEUX SERIES :

1° Les valeurs basales

L'observation des données consignées dans le tableau N°21 met en évidence :

- à J0 : une ARP mesurée dans le sang veineux périphérique qui est significativement plus élevée chez les animaux médullosurrénalectomisés ($P < 0,05$) que chez ceux de la 1ère série.
- à J4 : l'absence de différence significative entre l'ARP mesurée dans les deux séries de chiens. Par contre, la différence entre l'ARP du rein contrôle et l'ARP du rein dénervé est plus importante chez les chiens normaux que celle des chiens médullosurrénalectomisés ($P < 0,05$).
- à J7 : comme nous l'avons déjà signalé le taux d'ARP dans les deux veines rénales reste à ce stade beaucoup plus élevé chez les animaux médullosurrénalectomisés et en particulier la valeur moyenne de l'ARP du rein contrôle de ces chiens est significativement plus élevée que celle des chiens de la 1ère série ($P < 0,05$).
- pour J10 et J13, nous pouvons seulement signaler que le taux d'ARP dans les deux veines rénales reste plus élevé chez les chiens médullosurrénalectomisés que chez les animaux normaux.

CHIENS	J0			J4			J7			J10			J13		
	C	D	C-D	C	D	C-D	C	D	C-D	C	D	C-D	C	D	C-D
1er série:	70	167,2	153,6	13,6	40,7	32,6	8,1	54,8	46,7	8,2	59,3	49,1	10,2		
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
$\bar{x} \pm SEM$	18,5	70,8	69	2,6	8,6	5,6	2,3	12,5	10,8	3,4	13,8	10,4	2,91		
2 ème série	130,6	149	147	2,3	117	97,2	20,4	76,5	78,7	-2,2	117,3	63,6	53,7		
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
$\bar{x} \pm SEM$	35,2	42	42	2,3	41	37	12,5	24	25,5		79	33			
p	< 0,05	NS	NS	< 0,05	< 0,05	NS	NS	-	-	-	-	-	-		

Tableau n° 21 Comparaison des valeurs absolues moyennes de l'ARP (ng/l/mn) et de leur différence chez les chiens de la 1ère et 2ème série lors des prélèvements témoins, aux différents jours du protocole.
Le p est obtenu par un test de t Student.

2° - Le "tilt"

Les valeurs moyennes observées au cours de cette épreuve sont réunies dans le tableau n° 22 ; on note que :

- les valeurs moyennes de l'ARP chez les chiens démedullés sont, à tout moment, plus élevées que celle des chiens normaux. Les grandes variations inter-individuelles de l'ARP chez les chiens médullo-surrénalectomisés font que les différences entre les deux groupes n'ont pas été trouvées significatives.

- La différence entre l'ARP des deux veines rénales aux différents temps du protocole est plus importante chez les chiens médullo-surrénalectomisés, mais elle n'est pas significativement différente de celle obtenue chez les chiens normaux.

- Enfin, il faut rappeler que la réponse au "tilt" chez les animaux médullo-surrénalectomisés est d'amplitude comparable à celle des chiens normaux mais beaucoup moins stable dans le temps et surtout beaucoup moins rapide.

3° - L'injection de Furosémide

L'observation des résultats obtenus dans les deux séries (tableau n° 23) montre que chez les chiens médullo-surrénalectomisés, bien que l'on parte de valeurs basales plus importantes, le taux d'ARP obtenu après injection de Furosémide est moins élevé que chez les chiens normaux.

La variation d'ARP du côté contrôle comme du côté dénervé est moins importante que chez les chiens de la 1ère série, mais les cinétiques sont identiques.

4° - L'hémorragie cumulée

Cette hémorragie n'a pu être pratiquée que chez deux chiens médullo-surrénalectomisés, interdisant ainsi toute conclusion définitive ; cependant, la comparaison des résultats obtenus dans les deux groupes de chiens met en évidence que les valeurs moyennes de l'ARP ainsi que les augmentations par rapport aux témoins sont nettement supérieures chez les chiens démedullés quelque soit la veine rénale considérée (tableau n° 24). En outre, on remarque que chez les chiens médullo-surrénalectomisés :

- la réponse est moins rapide si l'on se réfère à la perte de 2ml/kg
- l'augmentation d'ARP suivant une hémorragie globale de 10ml/kg est beaucoup plus élevée,
- la différence d'augmentation d'ARP des deux veines rénales est plus importante surtout pour une saignée de 10 ml/kg.

CHIENS	Témoïn : P1			Tilt 5' : P2			Tilt 15' : P3			Tilt 30' : P4			Après repos 30' : P5		
	C	D	C-D	C	D	C-D	C	D	C-D	C	D	C-D	C	D	C-D
1ère série	40,7	32,7	8,1	50,9	32,6	18,3	53,3	31,1	22,1	52,6	33,6	18,9	34,8	30,3	4,6
$\bar{x} \pm$ SEM	8,6	5,6	3,4	11,6	6,2	6,2	12,7	5,9	7,8	11,9	6,2	9,6	6,7	4,9	2,5
2ème série	117,6	97,1	20,4	128,6	92,8	35,8	163,5	102,8	60,8	112,4	106	6,46	126	103	22,8
$\bar{x} \pm$ SEM	40,7	37	12,5	48,2	31,8	21,6	63	37,3	30	35,76	39,5	11,4	42	31,7	13,8
P	< 0,05	NS	NS	NS	< 0,05	NS	NS	< 0,05	NS	NS	NS	NS	< 0,05	< 0,002	NS

Tableau n° 22 Comparaison des valeurs absolues moyennes de l'ARP (ng/l/mn) et de leur différence chez les chiens de la 1ère et 2ème série lors des prélèvements effectués au cours du "tilt" ;
p obtenu par test t de Student.

CHIEN:	Témoïn : P1	Lasilix 5' : P2	Lasilix 10' : P3	Lasilix 15' : P4	Lasilix 30' : P5	Lasilix 45' : P6	Lasilix 60' : P7
N°	C : D : C-D	C : D : C-D	C : D : C-D	C : D : C-D	C : D : C-D	C : D : C-D	C : D : C-D
1ère	57,9 : 49,1	8,8 : 295,3 : 221	74,2 : 347,5 : 255	92,5 : 344,7 : 243,5	101,2 : 252,3 : 182,7	69,6 : 245,7 : 168,2	77,5 : 172,2 : 153
(série : x)							
SEM	10,6 : 7,9	3,4 : 21,8 : 35,9	18,1 : 41,3 : 40,1	17,3 : 50,2 : 46	11,6 : 43,6 : 39,7	14,5 : 56,1 : 38,5	21 : 38,2 : 38,8
2ème							
(série : x)	76,4 : 78,6	-2,2 : 248 : 191	57 : 217 : 169	48 : 204 : 198	6 : 214 : 203	11 : 164 : 162,3	1,6 : 158,6 : 135,6

Tableau n° 23 Récapitulatif des valeurs absolues moyennes de l'ARP (ng/l/mn) et de leur différence dans les deux séries de chiens lors des prélèvements effectués au cours de l'épreuve Furoséamide.

CHIEN	Témoïn : P1	Hém. 15' : P3	Hém. 30' : P4	Hém. 45' : P5	Hém. 60' : P6	Hém. 75' : P7
C : D : C-D	C : D : C-D	C : D : C-D	C : D : C-D	C : D : C-D	C : D : C-D	C : D : C-D
1ère série	61,5 : 51,2 : 10,3	88,9 : 63,1 : 25,7	87 : 68,5 : 18,4	88,8 : 78,1 : 10,7	115,6 : 87 : 28,7	132,3 : 112,1 : 20,2
+ SEM	16,6 : 12,5 : 4,2	16 : 13,2 : 5,3	19 : 13,5 : 6,4	17,8 : 18,1 : 3,6	23 : 18,5 : 10,2	21,8 : 14,7 : 10
2ème série	82,5 : 63,6 : 18,9	105 : 66 : 39	143 : 86,3 : 56,7	145 : 92 : 53	212,5 : 152 : 60,5	288,5 : 155 : 133,5
x						

Tableau n° 24 Récapitulatif des valeurs absolues moyennes de l'ARP (ng/l/mn) et de leur différence dans les deux séries de chiens lors des prélèvements effectués au cours de l'hémorragie cumulée.

IV - DISCUSSION

L'objectif de ce travail est d'apprécier le rôle des nerfs rénaux et des catécholamines circulantes d'origine médullo-surrénalienne dans le contrôle des adaptations de la sécrétion de rénine aux variations de la volémie.

A - CHOIX DE LA METHODE.

1° - Nous avons choisi de travailler sur une "préparation chronique" pour pallier à l'inconvénient des effets secondaires de l'anesthésie et du traumatisme chirurgical facteurs bien connus d'activation du système adrénér- gique ; par ailleurs, le conditionnement des animaux nous a permis de tra- vailler dans les conditions les plus reproductibles possible.

De plus, l'implantation d'un cathéter "à demeure" dans chaque veine rénale permet par les prélèvements qui y sont effectués, d'obtenir un meilleur reflet de la sécrétion de rénine que si on les pratiquait sur sang péri- phérique ; mieux encore ce système autorise, chez un animal, la comparaison de l'ARP d'un rein contrôle et d'un rein dénervé ce qui permet des constata- tions plus efficaces que celles provenant de la comparaison de deux lots d'animaux : une série de chiens normaux, servant de témoin, et une série de chiens ayant les deux reins dénervés.

Bien évidemment, la valeur de l'ARP ne reflète pas la sécrétion de rénine puisqu'il y a intervention du flux sanguin rénal qui peut être augmen- té par la dénervation : BENCSATH (1971) ; LACKNER (1971) ; NOMURA (1972) ; ZEHR (1973) ; ALMGÅRD (1975) ; NAUGHTON (1975) ; ces variations hémodynamiques résultant de l'énervation ne sont probablement pas corrigées lors de notre expérimentation (débutant 7 jours après l'intervention) si bien qu'avec un débit de rénine identique pour les deux reins, l'ARP du sang veineux du rein dénervé peut être inférieure à celle mesurée dans le sang veineux contro- latéral par effet de dilution.

Quoiqu'il en soit, l'évaluation au niveau de chacun des deux reins

des variations de l'ARP provoquées par un stimulus reflète certainement l'intervention du système nerveux sympathique dans les adaptations de la sécrétion de rénine.

2° - Les stimulus utilisés ont été choisis pour leur capacité à faire varier la volémie. Ainsi, le rôle des nerfs rénaux et des catécholamines circulantes ont été apprécié au cours de 3 épreuves :

- le "tilt" qui modifie la répartition de la volémie et diminue la volémie circulante en particulier intra-thoracique : NIELSEN (1969); MOLZAHN (1972) ; FASOLA (1972) ; SASSARD (1976_a).

- L'injection de Furosémide est un stimulus plus complexe puisqu'il provoque essentiellement une variation de la charge tubulaire en sodium (MEYER 1968 ; VANDER 1969) ainsi qu'une modification de la volémie globale ; il peut en même temps agir selon d'autres modalités encore mal connues et c'est la raison pour laquelle nous consacrerons un paragraphe particulier pour l'étude de la réponse sécrétoire de rénine à ce stimulus.

- l'hémorragie cumulée qui altère la volémie globale : l'avantage du fractionnement de la saignée est qu'il permet de dissocier le stimulus volémie agissant immédiatement, du stimulus pression qui n'intervient que plus tardivement.

B - LA SIMPLE DENERVATION NE PERMET PAS D'EVALUER LE ROLE EXACT DES NERFS RENAUX.

En effet, la sécrétion médullo-surrénalienne de catécholamines persiste ; cependant, un certain nombre de constatations peuvent être faites :

1° - à l'état basal :

- l'absence de nerfs rénaux est responsable d'une différence significative d'ARP entre les deux reins, qui, en l'absence de toute stimulation de la sécrétion de rénine ne peut s'expliquer que par l'influence directe des nerfs rénaux sur les cellules juxtaglomérulaires. Ces résultats sont en accord avec les constatations de MARTIN (1971, NOMURA (1972) ALMGÅRD (1975).

- la deuxième remarque concerne l'évolution des valeurs moyennes de l'ARP dans chaque veine rénale au cours de l'expérimentation ; 4 jours après l'intervention (J4), l'ARP haute est le témoin de la stimulation adrénergique importante résultat de l'acte chirurgical : ROBERTSON (1972). Il importe de noter que le protocole de stimulation ne débute qu'à J7, et qu'à ce moment là, le taux d'ARP n'a pas été trouvé différent de celui mesuré à J0.

2° - Au cours du "tilt" :

Ce stimulus dont l'efficacité chez le chien est prouvée par l'augmentation d'ARP retrouvée dans le sang veineux du rein intact, ne s'accompagne d'aucune variation de la sécrétion de rénine de la part du rein dénervé. Ce résultat confirme les travaux de ZANCHETTI (1975) et montre que l'innervation rénale est nécessaire pour la réponse sécrétoire de rénine au stimulus postural.

3° - Au cours de l'hémorragie fractionnée :

Cette hémorragie confirme la sensibilité du système rénine angiotensine à des réductions très faibles, non hypotensives, du volume sanguin et nos résultats sont en accord avec ceux de WEBER (1973) qui montre que chez le lapin, il suffit d'une hémorragie de 1,2 ml/kg pour élever l'ARP périphérique ou avec ceux de BERTONCELLO (1976) qui trouve qu'une perte de volémie de 0,5 % chez le chien s'accompagne d'une hypersécrétion de rénine.

L'absence d'une élévation significative de l'ARP du rein dénervé pour une hémorragie de 2 ml/kg est en faveur du rôle des nerfs rénaux dans la réponse sécrétoire à des réductions très faibles de la masse sanguine.

Par contre, dès que la saignée devient importante et s'accompagne d'une variation de la P.A., il y a mise en jeu du mécanisme baro-récepteur rénal et on assiste à l'élévation de la sécrétion de rénine de la part des deux reins "contrôle" et "dénervé".

C - LA PART EXACTE DU RÔLE DES NERFS RENAUX EST BIEN APPRÉCIÉE DANS LA
2ème SÉRIE.

En effet, l'absence de catécholamines médullo-surrénaliennes implique que dans la mesure où la P.A. ou la charge tubulaire en sodium ne

varie pas, seul l'absence des nerfs rénaux peut rendre compte des différences observées lors de la comparaison des taux d'ARP mesurés dans la veine du rein normal et dans la veine du rein dénervé.

Les résultats dont nous disposons confirment que l'innervation sympathique rénale est essentielle dans le déterminisme :

1° de la réponse rapide de la sécrétion de rénine ou "tilt"

Chez l'homme, nous savons déjà que l'orthostatisme provoque une augmentation rapide de l'ARP (OPARIL 1970 ; SASSARD 1976a); nos résultats confirment que le "tilt" passif chez le chien entraîne une réponse rapide et significative de la sécrétion de rénine.

La rapidité de cette réponse évoque un mécanisme réflexe dans lequel le système nerveux orthosympathique intervient puisqu'il n'y a aucune variation rapide et significative de l'ARP dans le sang veineux du rein dénervé. Ceci est en accord avec les conclusions de TUCK (1975).

2° une réponse de la rénine à une hémorragie de faible volume.

Ceci est démontré par l'absence de variation d'ARP dans le sang veineux du rein dénervé pour une perte sanguine de 2 ml/kg alors que celle du rein contrôle est déjà significative ; pour des hémorragies plus importantes (supérieures à 6 ml/kg), il y a intervention du mécanisme baro-récepteur et la cinétique d'augmentation de l'ARP de ce rein dénervé est alors le reflet du rôle du récepteur de pression si l'on admet qu'il n'y a aucune variation concomitante de la charge tubulaire en sodium. Les résultats de TANIGAWA (1974) travaillant chez le chien anesthésié sont en tous points comparables à ceux que nous venons de rapporter. De même, LAGRANGE (1973) a montré que dans le cadre d'une hémorragie progressive, le rôle des nerfs rénaux dans les adaptations de la sécrétion de rénine est d'autant plus important que la pression dans l'artère rénale est haute ; c'est-à-dire que pour une faible hémorragie, le rôle des nerfs rénaux prédomine alors que pour des pertes sanguines importantes, le mécanisme baro-récepteur est fondamental.

D - LA REPONSE DE LA SECRETION DE RENINE APRES INJECTION I.V. DE FUROSEMIDE.

Chez les chiens normaux comme chez les animaux médullo-surrénalectomisés, 5 mn après l'injection de 3 mg/kg I.V. de Furosémide, on observe une augmentation très significative de l'A.R.P. dans les deux veines rénales. Cependant, la variation d'A.R.P. dans le sang veineux du rein intact est statistiquement plus importante que dans le sang provenant du rein énérvé ; cela suggère que :

. l'intégrité du système nerveux sympathique rénal n'est pas indispensable pour que s'élève l'A.R.P. après injection I.V. de Furosémide,

. mais que les nerfs rénaux participent à la réponse sécrétoire : en leur présence, celle-ci est plus intense.

En toute hypothèse, plusieurs mécanismes peuvent être impliqués dans le déterminisme de la sécrétion de rénine après injection de Furosémide parmi lesquels nous allons essayer de situer le rôle des nerfs rénaux.

Au cours d'une telle expérience, l'augmentation de la sécrétion de rénine peut dépendre :

1° d'une mise en jeu de la chémo-sensibilité de la macula-densa :

Le Furosémide inhibe la réabsorption du sodium : les microponctions montrent que sa concentration au début du tubule distal est très augmentée ; il est donc possible que l'hypersécrétion de rénine, accompagnant l'action du diurétique, soit dûe à l'augmentation de la charge sodée tubulaire distale qui peut être perçue par la macula-densa. Toutefois, si cette chémo-sensibilité de la macula-densa est bien admise, certains doutes subsistent quand à la nature exacte du stimulus : est-ce une augmentation comme le pense THURAU (1967) ou une diminution de la concentration en sodium au niveau de la macula-densa comme le préconise VANDER (1969) ?

En plus, si le Furosémide inhibe la pénétration du sodium dans les cellules tubulaires, on peut penser que la macula-densa n'échappe pas à cette action ce qui permet d'expliquer la rapidité de la réponse.

2° du mécanisme baro-récepteur intra-rénal.

- Son intervention n'est probablement pas liée à une diminution de la pression de perfusion rénale puisque la pression artérielle reste constante.

- Par contre, il semble que le Furosémide à fortes doses (supérieure à 1 mg/Kg) soit doué d'une action vaso-dilatatrice (FULGRAFF 1969 - STOWE 1970 - LUDENS 1970) et puisse intervenir directement sur la tension des baro-récepteurs intra-rénaux : en effet, l'injection de 5 mg/kg de Furosémide chez le chien anesthésié ayant un seul rein rendu non filtrant s'accompagne d'une augmentation de l'A.R.P. qui n'apparaît plus si ce rein est placé en état de vaso-dilatation maximal par perfusion de papavérine (GOTSHALL 1973 - CORSINI 1975).

3° Cette dernière expérience excluant les mécanisme baro-réceptif et la chémo-sensibilité de la macula-densa nous permet en outre d'éliminer un effet toxique du Furosémide sur les cellules sécrétrices de rénine :

CORSINI (1975). ZSCHIEDRICH (1973) HOFBAUER (1976) aboutissent à des conclusions analogues.

4° L'intervention de l'hypovolémie induite par ce diurétique ne peut être négligée car IMBS (1969) après une injection de 3 mg/kg I.V. de Furosémide chez le chien anesthésié a mis en évidence une augmentation de la diurèse de 3,5 ml/mn et de 5 ml/mn aux 5ème et 10ème minutes ce qui correspond respectivement à une baisse de la volémie de 2 et 5 %. Or STOWE (1970) et BERTONCELLO (1976), chez le chien anesthésié il est vrai, ont montré qu'une hypovolémie de 0,5 % suffit à élever l'A.R.P.

Une telle sensibilité ne peut probablement être assurée que par un mécanisme nerveux ; cette hypothèse est en accord avec les résultats de NAUGHTON (1975) et ZANCHETTI (1975) qui, comme nous, ont montré que la section des nerfs rénaux abolit l'augmentation d'A.R.P. consécutive à la perfusion de Furosémide.

Toutefois, si une intervention de l'hypovolémie doit être évoquée, trois arguments semblent montrer qu'elle ne joue pas un rôle prépondérant :

- une hypovolémie aussi faible (2% à 5 minutes : IMBS 1969) n'induit pas une augmentation d'A.R.P. aussi rapide,

- l'hypovolémie s'accroît sous Furosémide en fonction du temps ; or l'A.R.P. a tendance à diminuer ;

- enfin, l'élévation d'A.R.P. est trop importante à la 5ème minute pour une hypovolémie aussi faible.

En définitive, la multiplicité des mécanismes jouant un rôle dans le déterminisme de la sécrétion de rénine après injection I.V. de Furosémide rend nos résultats difficilement interprétable en raison du manque d'information complémentaire.

Toutefois, il semble que les nerfs rénaux, bien que non indispensables, participent à l'adaptation de la sécrétion de rénine au stimulus Furosémide :

- soit, dans le cadre de notre hypothèse, par un mécanisme reflexe : nous pouvons alors penser que la section des nerfs rénaux agit sur la composante hypovolémie.

- soit par un autre procédé ; ainsi :

. pour Mc PHEE (1971) et CORSINI (1975) l'innervation rénale module la filtration glomérulaire et agit en modifiant la charge sodée tubulaire.

. pour TOBIAN (1967) SLOTKOFF (1971) et NAUGHTON (1975) son intervention se fait directement au niveau des cellules de l'appareil juxta-glomérulaire où il joue peut-être aussi un rôle permissif en sensibilisant les cellules productrices de rénine à un stimulus comme l'hypovolémie.

E - EN CE QUI CONCERNE LE ROLE DE LA MEDULLO-SURRENALE

celui-ci est apprécié dans le cadre de nos expériences par la comparaison des valeurs de l'A.R.P. mesurées dans le sang veineux du rein "contrôle" chez les chiens normaux et médullo-surrénalectomisés.

Les résultats obtenus dans ces conditions montrent :

1° l'A.R.P. est toujours plus haute chez les chiens médullo-surrénalectomisés ce qui témoigne probablement d'une tentative pour compenser l'absence d'un taux normal de catécholamines circulantes : lorsque nous

commençons notre expérimentation, leur taux est abaissé d'environ 10 % (PEQUIGNOT observations personnelles).

2° au cours de l'épreuve "tilt"

Les animaux médullo-surrénalectomisés ont une réponse de la rénine beaucoup plus lente et plus fugace ce qui permet de penser qu'une libération de catécholamines d'origine surrénalienne participe à la réponse rapide et plus encore à son maintien.

3° lors de l'hémorragie fractionnée :

Les catécholamines interviennent pour permettre une augmentation d'A.R.P. à une faible perte du volume sanguin (2 ml/kg). Au delà, leur rôle est masqué par l'intervention du baro-récepteur rénal.

4° après injection de Furosémide :

Les cinétiques de variation de l'A.R.P. sont identiques dans les deux séries de chiens ; le rôle des catécholamines n'est donc pas prédominant dans ces conditions.

Toutefois l'ensemble des résultats, bien que difficile à comparer semblent indiquer que la médullo-surrénale intervient parallèlement aux nerfs rénaux.

Au total, le système nerveux orthosympathique (nerfs rénaux et catécholamines circulantes médullo-surrénaliennes) apparaît être essentiel pour assurer les adaptations fines et rapides de la sécrétion de rénine aux variations de la volémie. Si le stimulus responsable de cette modification de la volémie est trop important, le rôle des nerfs rénaux et des amines médullo-surrénaliennes est masqué par l'intervention du mécanisme baro-récepteur ou du chémo-récepteur de la macula-densa.

L'ensemble de ces résultats peuvent s'expliquer en se basant sur un contrôle réflexe de la sécrétion de rénine, aux faibles variations de la volémie, initié par les volo-récepteurs atriaux (BRENNAN 1971 -ANNAT 1973-1974 - ZEHR 1976). La voie efférente de ce réflexe peut être représentée par les nerfs sympathiques rénaux et les sécrétions médullo-surrénaliennes.

C O N C L U S I O N S

=====

De nombreuses expériences ont montré que la sécrétion de rénine s'adapte très rapidement et avec une grande précision aux variations de la volémie circulante et plus particulièrement à celles de la volémie intra-thoracique.

Les mécanismes classiquement admis de la sécrétion de la rénine ne peuvent à eux seuls expliquer une adaptation aussi fine et aussi rapide de la libération de l'enzyme. Dans ce cadre, une hypothèse a été avancée : les changements du volume circulant pourraient être perçus par des "volorécepteurs" auriculaires qui agiraient sur la mise en jeu de la rénine de façon réflexe. Le système orthosympathique rénal jouerait dans ce modèle le rôle de voie efférente.

Dans le but de vérifier cette dernière suggestion, nous avons étudié l'influence d'une hypovolémie globale (déplétion sodée par injection de Furosémide ; hémorragie cumulée) et thoracique (épreuve "tilt") sur la sécrétion de rénine chez le chien éveillé, non stressé.

De plus, le protocole que nous avons employé nous a permis en outre d'apprécier l'importance relative des nerfs rénaux et des catécholamines médullo-surrénaliennes dans ce réflexe. Nous avons donc réalisé cette expérimentation chez deux séries de chiens éveillés porteurs de cathéters placés "à demeure" dans chacune des veines rénales

- . dans la première (n = 6) nous avons pratiqué une dénervation rénale unilatérale,
- . dans la deuxième (n = 6) une médullo-surrénalectomie bilatérale en deux temps a été effectuée un mois avant l'opération décrite ci-dessus.

Les résultats obtenus ont été les suivants :

1° à l'état basal :

Les chiens normaux présentent une ARP dans le sang veineux du rein dénervé inférieure à celle du rein normal. La différence est statistiquement significative et cet effet se prolonge 13 jours après dénervation.

Les chiens médullo-surrénalectomisés ont également un taux d'ARP du côté dénervé inférieur à celui du rein contrôle mais cette différence n'est statistiquement significative qu'au 7ème jour post-opératoire ; de plus, cette deuxième série d'animaux révèle une ARP, à l'état basal, qui est de façon générale supérieure à celle des chiens normaux.

2° au cours du "tilt" (40° pendant 15 mn).

a) Chez les chiens normaux :

- du côté contrôle : l'ARP sous "tilt" augmente de façon significative dès la 5ème minute ; cette élévation se prolonge pendant toute la durée du stimulus et retourne à son niveau de départ dès l'arrêt du "tilt".

- du côté dénervé : on n'assiste à aucune variation de l'ARP.

La différence entre les deux variations est très significative pour les 5ème et 10ème minutes du "tilt".

Dans le même temps, la P.A. moyenne n'a pas varié et augmente même un peu pendant l'épreuve.

b) Chez les chiens médullo-surrénalectomisés :

- du côté contrôle : on assiste à une élévation

significative de l'ARP à la 10ème minute du "tilt" ; cette augmentation est fugace puisque le niveau d'ARP atteint à la 15ème minute du "tilt", donc avant même l'arrêt du stimulus, une valeur identique à celle qui est observée avant le test "tilt".

- le rein dénervé : n'accuse aucune variation significative de l'ARP durant toute la durée du protocole "tilt".

La P.A. moyenne est dès le départ à un niveau normal, et elle s'élève légèrement pendant le test de stimulation.

3° après injection de Furosémide (3 mg/kg).

Chez les chiens normaux et médullo-surrénalectomisés, 5 minutes seulement après injection I.V. du diurétique, on observe une augmentation très significative de l'ARP dans les deux veines rénales vraisemblablement due à la chemosensibilité de la macula-densa. Cette élévation se stabilise pour décroître lentement à partir de la 15ème minute.

Mais cependant, chez les chiens normaux, l'augmentation d'ARP constatée est statistiquement plus importante dans la veine du rein intact.

Chez les chiens médullo-surrénalectomisés aucune conclusion n'est possible (n = 3) mais, toutefois, les cinétiques de variation d'ARP sont identiques à celles notées chez les chiens normaux.

La PA moyenne :

- . reste inchangée dans la 1ère série,
- . chute chez les animaux médullo-surrénalectomisés, et contribue ainsi, par le mécanisme baro-récepteur intrarénal, à l'augmentation d'ARP constatée.

4° au cours de l'hémorragie cumulée : 2 ml/kg jusqu'à un total de 10 ml/kg.

a) Chez les chiens normaux :

Il existe une augmentation de l'A.R.P. statistiquement significative dans les deux veines rénales pour une faible hémorragie (2ml/kg) mais cette variation est significativement plus importante du côté contrôle. Au delà, pour des pertes sanguines plus fortes, il n'existe pas de différence dans la réponse de la rénine entre les deux reins.

Parallèlement la PA moyenne est stable jusqu'à une perte sanguine de 4 ml/kg.

b) Chez les chiens médullo-surrénalectomisés :

Aucune conclusion statistique n'est possible ($n = 2$) mais néanmoins, l'A.R.P. dans le sang veineux du rein contrôle augmente pour une hémorragie de 2 ml/kg, alors que pour cette valeur, l'A.R.P. dans le sang veineux du rein dénervé n'a pas varié ; on constate d'ailleurs de la part de ce rein dénervé une augmentation d'A.R.P. qu'à partir d'une perte sanguine de 6 ml/kg, c'est-à-dire dans des conditions de PA moyenne telles que peuvent alors intervenir les mécanismes barorécepteurs intra-rénaux .

En définitive, nous pensons avoir démontré que dans le déterminisme d'une réponse à de faibles variations de la volémie, le système orthosympathique à destinée rénale est essentiel pour assurer les adaptations fines et rapides de la sécrétion de rénine, sa mise en jeu se faisant par mécanisme réflexe.

Le Président de la Thèse

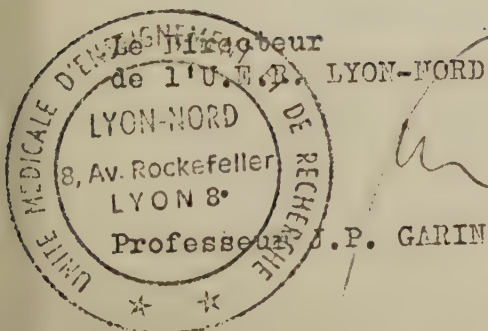
Sauvage

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LYON, le 6 OCT 1976

Le Président de l'Université
Claude-Bernard LYON I

Professeur P. GARIN



BIBLIOGRAPHIE

ALEXANDRE J.M., MENARD J., CHEVILLARD C., SCHMITT H., 1970.

Increased plasma renin activity induced in rats by physostigmine and effects of alpha and beta receptors blocking drugs thereon.
Europ. J. Pharm., 12, 127-131.

ALLISON D.J., CLAYTON P.L., PASSO S.S., ASSAYKEEN T.A., 1970.

The effect of isoproterenol and adrenergic blocking agents on plasma renin activity and renal function in anaesthetized dogs.
Fed. Proc., 29, 782. (abstract).

ALMGÅRD L.E., LJUNGQVIST A., 1971.

The reaction of the intrarenal sympathetic nervous system to renal transplantation.

Scand. J. Urol. Nephrol., 5, 65-70.

ALMGÅRD L.E., LJUNGQVIST A., 1975.

Effect of circulating nor-epinephrine on the renin release from the denervated kidney.

Scand. J. Urol. Nephrol., 9, 125-128.

AMERY A., BILLIET L., FAGARD R., 1974.

Beta-receptors and renin release.

New Engl. J. Med., 290, 284.

ANDERSON W.P., CROSS R.B., BARGER A.C., 1975.

Influence of plasma and extra cellular fluid volumes on plasma renin activity in sodium depleted dogs.

Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., suppl. 2, 115-118.

ANNAT G., 1973.

Rôle des tensio-recepteurs de l'oreillette droite sur la sécrétion de rénine.
Thèse Médecine Lyon.

ANNAT G., GRANDJEAN B., VINCENT M., JARSAILLON E., SASSARD J., 1976.

Effects of right atrial stretch on plasma renin activity.

Arch. Internat. Physiol., Bioch., 84, 311-315.

AOI W., HENRY D.P., WEINBERGER M.H., 1976b

Evidence for a physiological role of renal sympathetic nerves in adrenergic stimulation of renin release in the rat.

Circ. Res., 38 n°2, 123.

AOI W., WADE M.B., ROSNER D.R., WEINBERGER M.H., 1974.

Renin release by rat kidney slices in vitro : effects of cations and catecholamines.

Am. J. Physiol., 227, 630-634.

AOI W., WEINBERGER M.H., 1976a.

The effect of age and norepinephrine on renin release by rat kidney slices in vitro.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 151, 47-56.

ASSAYKEEN T.A., 1973.

Evidence for B2-adrenergic receptor mediation of renin release in dogs.
Endocrine Soc. Ann. Meeting, Abstr. 192.

ASSAYKEEN T.A., CASTELLINO R.A., LOVE T.A., STAMEY T.A., 1971b.

Peripheral and renal vein renin activity. Effect of postural stimulation in normotensive healthy adults.

Arch. Int. Med., 128, 378-379.

- ASSAYKEEN T.A., CLAYTON P.L., GOLDFEIN A., GANONG W.F., 1970.
Effect of alpha and beta adrenergic blocking agents on the renin response to hypoglycemia and epinephrine in dogs.
Endocrinology, 87, 1318-1322.
- ASSAYKEEN T.A., GANONG W.F., 1971a.
The sympathetic nervous system and renin secretion.
Frontiers in neuro-endocrinology (edited by L. MARTINI and W.F. GANONG).
New York Oxford University Press, 67-102
- ASSAYKEEN T.A., TANIGAWA H., ALLISON D.J., 1974.
Effect of adrenoreceptor-blocking agents on the renin response to isoprote-renol in dogs.
Europ. J. Pharmacol., 26, 285-297.
- BAILLIE M.D., DAVIS L.E., LOUTZENHISER R., 1973.
Intrarenal secretion of renin in the dog : effect of furosemide.
Am. J. Physiol., 224, 425-430.
- BARAJAS L., 1964.
The innervation of the juxtaglomerular apparatus.
Lab. Invest., 13, 916-929.
- BARAJAS L., LATTA H., 1967.
Structure of the juxtaglomerular apparatus.
Circ. Res., sup. 2, 20-21.
- BENCSETH P., SZALAY L., DEBRECZENI L.A., VAJDA L., TAKACS L., FISCHER, 1972.
Denervation diuresis and renin secretion in the anaesthetized dog.
Europ. J. Clin. Invest., 2, 422-425.
- BENCSETH P., TAKACS L., 1971.
Intra-renal distribution of blood flow and cortico-medullary sodium gradient after unilateral splanchnicotomy in the dog.
J. Physiol. 212, 629-640.
- BERTONCELLO I., NAUGHTON R.J., SKINNER S.L., 1976.
Sensitivity of renin secretion to volume depletion in the anaesthetized dog : comparison between urinary drainage and slow haemorrhage.
J. Physiol., 259, 309-324.
- BIRBARI A., 1971.
Effect of sympathetic nervous system on renin release.
Am. J. Physiol., 220, 16-18.
- BLAINE E.H., DAVIS J.O., PREWITT R.L., 1971.
Evidence for a renal vascular receptor in control of renin secretion.
Am. J. Physiol., 220, 1593-1597.
- BLAINE E.H., DAVIS J.O., WITTY R.J., 1970.
Renin release after haemorrhage and after suprarenal aortic constriction in dogs without sodium delivery to the macula densa.
Circ. Res., 27, 1081-1089.
- BLAUFOX M.D., LEWIS E.J., JAGGER P., LAUDER D., AICKLER R., MERRILL J.P., 1969.
Physiologic responses of the transplanted human kidney.
New Engl. J. Med., 280, 62-66.
- BRAVO E.L., TARAZI R.L., DUSTAN H.P., 1974.
On the mechanism of suppressed plasma renin activity during beta adrenergic blockade with propranolol.
J. Lab. Clin. Med., 83, 119-128.

- BRENNAN L.A., MALVIN R.L., JOCHIM K.E., ROBERTS D.E., 1971.
Influence of right and left atrial receptors on plasma concentrations of ADH and renin.
Am.J. Physiol., 221, 273-278.
- BRENNAN L.A., MULCAHY J.J., CARRETERO D.A., MALVIN R.L., GEIS P., KAYE M., 1974.
Effect of chronic depletion in dogs with denervated kidneys and hearts.
Am. J. Physiol., 227, 1289-1291.
- BRUBACHER E.S., VANDER A.J., 1968.
Sodium deprivation and renin secretion in unaesthetized dogs.
Am. J. Physiol., 214, 15-21.
- BUHLER F.R., BURKART S., BUTOLD B.E., KUNG M., MARBET G., 1975.
Antihypertensive beta blocking action as related to renin and age : a pharmacologic tool to identify pathogenic mechanisms in essential hypertension.
Am. J. Cardiol., 36, 653-669.
- BUNAG R.D., PAGE J.H., McCUBBIN J.W., 1966.
Neural stimulation of release of renin.
Circ. Res., 19, 851-858.
- CENAC A., LONDON A., MENARD J., CORVOL P., 1975.
Action du Furosémide et de l'ACTH sur l'activité rénine, l'Aldostérone et le Cortisol plasmatiques chez le sujet normal.
Annales d'Endocrinologie, 36, 153-162.
- CHOKSI D.S., YEH B.K., SAMET P., 1972.
Effect of dopamine and isoproterenol on renin secretion in the dog.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 140, 54-57.
- CLAYBAUGH J.R., SHARE L., 1973.
Vasopressin, renin, and cardiovascular responses to continuous slow haemorrhage.
Am. J. Physiol., 224, 519-523.
- COOTE J.H., JOHNS E.J., McLEOD V.H., SINGER B., 1972.
Effect of renal nerve stimulation, renal blood flow and adrenergic blockade on plasma renin activity in the cat.
J. Physiol. London, 226, 15-36.
- COOTE J.H., JOHNS E.J., SINGER B., 1971.
Renal nerve stimulation and plasma renin activity in the cat.
Proc. Physiol. Soc., 73p-74p.
- CORSINI W.A., HOOK J.B., BAILIE M.D., 1975.
Control of renin secretion in the dog. Effects of furosemide on the vascular and macula-densa receptors.
Circ. Res., 37, 464-470.
- CUCHE J.L., KUCHEL O., BARBEAU A., BOUCHER R., GENEST J., 1972.
Relationship between the adrenergic nervous system and renin during adaptation to upright posture : a possible role of dopamine.
Clin. Sci., 43, 481-491.
- DAVIS J.O., 1971.
What signals the kidney to release renin ?
Circ. Res., 28, 301-306.
- DAVIS J.O., 1972.
The control of renin release in the nonfiltering kidney.
In: Control of renin secretion Ed. by T.A. ASSAYKEEN
Plenum Press, New York, 117-129.

- DAVIS J.O., FREEMAN R.H., 1976.
Mechanisms regulating renin release.
Physiol. Rev., 56, 1-56.
- DE MUYLDER C.G., 1952.
The "neurality" of the kidney ; a monograph on nerve supply to the kidney.
Charles C. Thomas. SPRINGFIELD Ill.
- DESAULLES E., FORLER C., VELY J., SCHWARTZ J., 1975.
Effect of catecholamines on renin release in vitro.
Biomed., 22, 433-439.
- DISALVO J., FELL C., 1971.
Changes in renal blood flow during renal nerve stimulation.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 136, 150-153.
- FASOLA A.R., MARTZ B.L., 1972.
Peripheral venous renin activity during 70° tilt and lower body negative pressure.
Aerosp. Med., 43, 513-515.
- FLUCK D.C., SALTER C., 1973.
Effect of tilting on plasma catecholamines levels in man.
Card. Res., 7, 823-826.
- FULGRAFF G., WOLF K., ADELMANN J., KRIEGER A.K., 1969.
Zum Wirkungs mechanismus von Diuretica.
Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path., 263, 485-495.
- GAILLARD R.C., MERKELBACH U., RIONDEL A.M., VALLOTTON M.B., MULLER A.F., 1976.
Effect on plasma Aldosterone, renin activity and cortisol of acute volume depletion induced by ethacrynic acid under constant infusion of Angiotensin II and Dexamethasone in man.
Europ. J. Clin. Invest., 6, 51-57.
- GANONG W.F., 1972a.
Sympathetic effects on renin secretion ; mechanism and physiological role.
Advan. Exptl. Med. Biol., 17, 17-32.
- GANONG W.F., 1972b.
Sympathetic effects on renin secretion : mechanism and physiological role.
In : Control of renin secretion. New York Plenum., 71.
- GANONG W.F., 1973.
Biogenic amines, sympathetic nerves and renin secretion.
Fed. Proc., 32, 1782-1784.
- GAZDAR (A.F.), DAMMIN G.J., 1970.
Neural degeneration and regeneration in human renal transplants.
New Engl. J. Med., 283, 222-224.
- GORDON R.D., KUCHEL O., LIDDLE G.W., ISLAND D.P., 1967.
Role of the sympathetic nervous system in regulating renin and aldosterone production in man.
J. Clin. Invest., 46, 599-605.
- GOTSHALL R.W., DAVIS J.O., SHADE R.E., SPIELMANN W., JOHNSON J.A., BRAVERMAN B.
1973.
Effects of renal denervation on renin release in sodium depleted dogs.
Am. J. Physiol., 225, 344-349.

HACKL J.M., SKRABAL F., 1975.

Plasma renin activity, plasma aldosterone and electrolyte balance in post operative period.

Der Anaesthesist, 24, 477-482.

HARTROFT P.M., 1966.

Electron microscopy of nerve endings associated with juxtaglomerular cells and macula densa.

Lab. Invest., 15, 1127-1128.

HODGE R.L., LOWE R.D., VANE J.R., 1966.

The effects of alteration of blood-volume on the concentration of circulating angiotensin in anaesthetised dogs.

J. Physiol., 185, 613-626.

HOFBAUER K.G., ZSCHIEDRICH H., GROSS F., 1976.

Regulation of renin release and intrarenal formation of angiotensin. Studies in the isolated perfused rat kidney.

Clin. Expl. Pharm. Physiol., 3, 73-93.

HOFBAUER K.G., ZSCHIEDRICH H., SCHWARZ K. GROSS F., 1975.

Effects of isoproterenol on renal function and renin release in the isolated perfused rat kidney.

Naunym-Schmiedeberg's Archiv., suppl. to 287 R54.

HOLLENBERG N.K., EPSTEIN M., BASCH R.I., MERRILL P., HICKLER R.B., 1969.

Renin secretion in the patient with hypertension.

Circ. Res., 24, 113-122.

IMBS J.L., SCHMIDT M., SCHWARTZ J., 1975.

Effects of dopamine on renin secretion in the anaesthetized dog.

Europ. J. Pharmacol., 33, 151-157

IMBS J.L., VELY J., FONTAINE J.L., SCHWARTZ J., 1970.

Controle de la sécrétion de rénine.

Nephron, 7, 499-511.

IMBS J.L., VELY J., SPACH M.O., SCHWARTZ J., 1969.

Action du furosémide sur la sécrétion de rénine chez le chien.

C.R. Acad. Sci. Paris, 268, 1521-1524.

JAMES S.K., Hall R.C., 1974.

The nature of renin released in the dog following haemorrhage and frusemide.

Pflügers Arch., 347, 323-328.

JOHNS E.J., LEWIS B.A., SINGER B., 1976.

Angiotensin release and the sodium retaining effect of renal nerve activity in the cat.

J.Physiol. London, 257, 48p.

JOHNSON J.A., DAVIS J.O., BRAVERMAN B., GOTSHALL R.W., DAVIS J.L., LOHMEIER T.E. FREEMAN R.M., 1974.

Inhibition of renin release in sodium depleted dogs by intrarenal infusion of propranolol.

Fed. Proc., 33, 339(Abstr.).

JOHNSON J.A., DAVIS J.O., GOTSHALL R.W., LOHMEIER T.E., DAVIS J.L., BRAVERMAN B. TEMPEL G.E., 1976.

Evidence for an intra renal beta receptor in control of renin release.

Am. J. Physiol., 230, 410-418.

- JOHNSON J.A., DAVIS J.O., WITTY R.T., 1971.
Effects of catecholamines and renal nerve stimulation on renin release in the nonfiltering kidney.
Circ. Res., 29, 646-653.
- JOHNSON R.H., PARK D.M., 1973.
Effects of change of posture on blood pressure and plasma renin concentration in men with spinal transections.
Clin. Sci., 44, 539-546.
- LACKNER L.H., Mc KAY H., 1971.
Observations into the mechanism of denervation natriuresis.
Invest. Urol., 9, 44-46.
- LA GRANGE R.G., SLOOP C.H., SCHMID H.E., 1973.
Selective stimulation of renal nerves in the anesthetized dog. Effect on renin release during controlled changes in renal hemodynamics.
Circ. Res., 33, 704-712.
- LEENEN F.H., Mc DONALD R.H., 1974a.
Effect of sioproterenol on blood pressure, plasma renin activity and water intake in rats.
Europ. J. Pharmacol., 26, 129-135.
- LEENEN F.H., SHAPIRO A.P., 1974 b.
Effect of intermittent Electric Shock on plasma renin activity in rats.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 146, 534-538.
- LEWIS E.J., BLAUFOX M.D., HICKLER R.B., 1966.
Renin secretion by the denervated kidney.
Brit. Med. J., 2, 1430-1431.
- LOEFFLER J.R., STOCKIGT J.R., GANONG W.F., 1972.

Effect of alpha and beta adrenergic blocking agents on the increase in renin secretion produced by stimulation of the renal nerves.
Neuroendocrin., 10, 129-138.
- LOKHANDWALA M.F., ASAAD M.M., BUCKLEY J.P., 1976.
Effect of propranolol on vascular responses to sympathetic nerve stimulation and plasma renin activity in mongrel dogs.
Europ. J. Pharmacol., 38, 141-148.
- LUDENS J.H., WILLIAMSON H.E., 1970.
Effect of furosemide on renal blood flow in the Conscious Dog.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 133, 513-515.
- Mc PHEE M.S., LAKEY W.H., 1971.
Neurologic release of renin in mongrel dogs.
Can. J. Surg., 14, 142-147.
- MAEBASHI M., MIURA Y., YOSHINAG K., 1968.
Plasma renin activity in pheochromocytoma.
Jap. Circ. J., 32, 1427-1432.
- MAILLET M., 1960.
Innervation sympathique du rein : son rôle trophique.
Acta neuroveget. Vienna, 20, 155-180.

- MARTIN D.H., WHITE F.N., 1971.
Evidence for direct neural release of renin.
Fed. Proc., 30, Abstr. 1309.
- MATHIAS C.J., CHRISTENSEN N.J., CORBETT J.L., FRANKEL H.L., GOODWIN T.J.,
PEART W.S., 1975.
Plasma catecholamines, plasma renin activity and plasma aldosterone in tetra-
plegic man, horizontal and tilted.
Clin. Sci. Molec. Med., 49, 291-299.
- MENDELSON F.A., JOHNSON C.I., 1971.
Renin release in chronic paraplegia.
Austral. New ZEALAND J. Med., 4, 393-397.
- MEURER K.A., DIETER H.M., SCHMID D., SCHMIDT H.J., KAUFMANN W., 1971.
Die Beta adrenergen Reseptoren als Vermittler der Reninfreisetzung.
Deutsche medizinische Wochenschrift, 17, 749,751.
- MEYER P., MENARD J. PAPANICOLAOU N., ALEXANDRE J., DEVAUX C., MILLIEZ P., 1968.
Mechanism of renin release following furosemide diuresis in rabbit.
Am. J. Physiol., 215, 908-915.
- MICHELAKIS A.M., CAUDLE J., LIDDLE G.W., 1969.
In vitro stimulation of renin production by epinephrine, norepinephrine
and cyclic AMP.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 130, 748-753.
- MOGIL R.A., ITSKOVITZ H.D., RUSSEL J.H., MURPHY J.J., 1969.
Renal innervation and renin activity in salt metabolism and hypertension.
Am. J. Physiol., 216, 693-697.
- MOGIL R.A., ITSKOVITZ H.D., RUSSEL J.H., MURPHY J.J., 1970.
Plasma renine activity and blood pressure before and after denervation.
Invest. Urol., 7, 442-445.
- MOLZAHN M., DISSMANN T.A., HALIN S., LOHMANN F.W., DELKERS W., 1972.
Orthostatic changes of hemodynamics, renal function, plasma catecholamines
and plasma renin concentration in normal and hypertensive man.
Clin. Sci., 42, 209-222.
- MÜLLER J., BARAJAS L., 1972.
Electron microscopic and histochemical evidence for a tubular innervation in
the renal cortex of the monkey.
J. Ultrastruct. Res., 41, 533-549.
- NAUGHTON R.J., BERTONCELLO J., SKINNER S.L., 1975.
Abolition of the renin releasing action of furosemide by acute renal denerva-
tion in dogs.
Clin. Exptl. Pharmacol. Physiol., 2, 213-228.
- NIELSEN I., MOLLER I., 1969.
On the mechanism of renin stimulation : the effect of postural change, salt
depletion and exercise.
Acta Med. Scand., 186, 493-496.
- NIHJIMA A., 1975.
Observation on the localization of mechanoreceptors in the kidney and
afferent nerve fibres in the renal nerves in the rabbit.
J. Physiol., 245, 81-90.
- NOLLY H.L., REID I.A., GANONG W.F., 1974.
Effect of theophylline and adrenergic blocking drugs on the renin response
to norepinephrine in vitro.
Circ. Res., 35, 575-579.

- NOMURA G., KURROSAKI H., TAKABATAKE T., KIBE Y., TAKEUCHI J., 1972.
Reinnervation and renin release after unilateral renal denervation in the dog.
J. applied Physiol., 33, 649-655.
- OPARIL S., HABER E., 1974.
The renin angiotensin system (first of two parts).
New Engl. J. Med., 291, 389-401.
- OPARIL S., VASSAUX C., SANDERS C.A., HABER E., 1970.
Role of renin in acute postural homeostasis.
Circ., 41, 89-95.
- OTSUKA K., ASSAYKEEN T.A., GOLDFEIN A., GANONG W.F., 1970.
Effect of hypoglycemia on plasma renin activity in dogs.
Endoc., 87, 1306-1317.
- PASSO S.S., ASSAYKEEN T.A., GOLDFEIN A., GANONG W.F., 1971a.
Effect of alpha and beta adrenergic blocking agents on the increase in renin secretion produced by stimulation of the medulla oblongata in dogs.
Neuroendoc., 7, 97-104.
- PASSO S.S., ASSAYKEEN T.A., OTSUKA K., WHITE B.L., GOLDFEIN A., GANONG W.F., 1971.
Effect of stimulation of the medulla oblongata on renin secretion in dogs.
Neuroendoc., 7, 1-10.
- PESKAR B., MEYER D.K., TAUCHMANN U., HERTTIG G., 1970.
Influence of isoproterenol, hydralazine and phentolamine on the renin activity of plasma and renal cortex of rats.
Europ. J. Pharmacol., 9, 394-396.
- PETTINGER W.A., CAMPBELL W.B., KEETON K., 1973.
Adrenergic component of renin release induced by vasodilating antihypertensive drugs in the rat.
Circ. Res., 33, 82-87.
- PETTINGER W.A., KEETON A., 1975b.
Altered renin release and propranolol potentiation of vasodilatory drug hypotension.
J. Clin. Invest., 55, 236-243.
- PETTINGER W.A., TANAKA K., KEETON K., CAMPBELL W.B., BROOKS S.N., 1975a.
Renin release an artefact of anesthesia and its application in rats.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 148, 625-630.
- PEYTREMANN A., FAVRE L., VALLOTTON M.B., 1972.
Effect of cold pressure test and 2 deoxy-D-glucose infusion on plasma renin activity in man.
Europ. J. Clin. Invest., 2, 432-438.
- RABINOWITZ D., LANDAU H., ROSIER A., MOSES S.W., ROTEM Y., FREIER S., 1974.
Preliminary reports : plasma renin activity and aldosterone in familial dysautonomia.
Metabolism., 23, 1.
- REID I.A., SCHRIER R.W., EARLEY L.E., 1972.
An effect of extrarenal beta adrenergic stimulation on the release of renin.
J. Clin. Invest., 51, 1861-1869.
- RICHARDSON D., STELLA A., LEONETTI G.; BARTORELLI A., ZANCHETTI A., 1974.
Mechanisms of renal release of renin by electrical stimulation of the brain stem in the cat.
Circ. Res., 34, 425-434.

ROBERTSON D., MICHELAKIS A.M., 1972.

Effect of anesthesia and surgery on plasma renin activity in man.
J. Clin. Endoc. Metab., 34, 831-836.

SALVETTI A., ARZILLI F., RUSSO R., 1971.

Postural changes of plasma renin activity.
J. Nucl. Biol. Med., 15, 140-146.

SASSARD J., POZET N., VINCENT M., ZECH P., 1976 b.

Atenolol and renin release.
New-Engl. J. Med., 294, 787.

SASSARD J., VINCENT M., ANNAT G., BIZOLLON C., 1976a.

A kinetic study of plasma renin and aldosterone during changes of posture in man.

J. Clin. Endocr. Met., 42, 20-27.

SCHRIER R.W., 1974.

Effects of adrenergic nervous system and catecholamines on systemic and renal hemodynamics, sodium and water excretion and renin secretion.
Kidney Intern., 6, 291-306.

SHARE L., CLAYBAUGH J.R., HATCH F.E., JOHNSON J.G., LEE S., MUIRHEND E.E., SHAW P. 1972.

Effects of change in posture and of sodium depletion on plasma levels of vasopressin and renin in normal human subjects.
J. Clin. Endocr. Met., 35, 171-174.

SILVERMAN A.J., BARAJAS L., 1974.

Effect of reserpine on the juxtaglomerular cells and renal nerves.
Lab. Invest., 30, 723-731.

SLOTKOFF L.M., EISNER G.H., ADAMSON W., LILIENFIELD L.S., 1971.

The role of the autonomic nervous system in intrarenal regulation of renin secretion.
Proc. Soc. Exptl. Biol., 137, 683-691.

STOWE N.T., HOOK J.B., 1970.

Role of hemodynamic changes in the effect of furosemide on the renal concentrating mechanism.
Europ. J. Pharmacol., 9, 246-252.

TANIGAWA H., ALLISON D.J., ASSAYKEEN T.A., 1972.

Comparison of the effects of various catecholamines on plasma renin activity alone and in the presence of adrenergic blocking agents.
In hypertension New York : Springer Verlag, 37-44.

TANIGAWA H., DUA S.L., ASSAYKEEN T.A., 1974.

Effect of renal and adrenal denervation on the renin response to slow haemorrhage in dogs.
Clin. Exptl. Pharmacol. Physiol., 1, 325-332.

TAQUINI A.C., BLAQUIER P., PALADINI A.C., 1964.

On the production and role of renin.
Canad. Med. Ass. J., 90, 210-213.

TENYI I.H., NEMETH M., CZIMER V., JONAS A., 1973.

The effects of alpha and beta receptor's blocking agents on the renin release induced by bleeding.
Endokrin., 62, 394-399.

- THURAU K., SCHNERMANN J., NAGEL W., HORSTER M., WOHL M., 1967.
Composition of tubular fluid in the macula densa segment as a factor regulating the function of the juxtaglomerular apparatus.
Circ. Res., 21, 79.
- TOBERT J A., SLATER J.D.H., FOGELMAN F., LIGHTMAN S.L., KURTZ A.B., PAYNE N.N., 1973.
The effect in man of (+) (-) propranolol and racemic propranolol on renin secretion stimulated by orthostatic stress.
Clin. Sci., 44, 291-295.
- TOBIAN L., 1967.
Renin release and its role in renal function and the control of salt balance and arterial pressure.
Fed. Proc., 26, 48-54.
- TOBIAN L., BRADEN M., MANEY J., 1964.
The effect of unilateral renal denervation on the secretion of renin.
J. Lab. Clin. Med., 64, 1011.
- TOBIAN L., BRADEN M., MANEY J., 1965.
The effect of unilateral renal denervation on the secretion of renin.
Fed. Proc., 24, 405 (Abstr.).
- TUCK M.L., DLUHY R.G., WILLIAMS G.H., 1975.
Sequential responses of the renin angiotensin aldosterone axis to acute postural change : effect of dietary sodium.
J. Lab. Clin. Med., 86, 754-763.
- UEDA H., SAKAMOTO A., EBIHARA A., UCHIDA Y., 1974.
Renin release and renal sympathetic nerve activity following vertebral artery embolism.
Jap. Heart J., 15, 271-279.
- UEDA H., TAGAWA H., ISHII M., KANEKO Y., 1967a.
Effects of renal denervation on release and content of renin in anaesthetized dogs.
Jap. Heart J., 8, 156-167.
- UEDA H., YASUDA H., TAKABATAKE Y., IIZUKA M., IHORI M., SAKAMOTO Y., 1970.
Observations on the mechanisms of renin release by catecholamines.
Circ. Res., suppl. II vol. XXVI - XXVII, 195-200.
- UEDA H., YASUDA H., TAKABATAKE Y., IISUKA M., IIZUKA T., IHORI M., YAMAMOTO M., SAKAMOTO Y., 1967b.
Increased renin released evoked by mesencephalic stimulation in the dog.
Jap. Heart J., 8, 498-506.
- VANDER A.J., 1965.
Effect of catecholamines and the renal nerves on renin secretion in anesthetized dogs.
Am. J. Physiol., 209, 659-662.
- VANDER A.J. CARLSON J., 1969.
Mechanism of the effects of furosemide on renin secretion in anesthetized dogs.
Circ. Res., 25, 145-152.
- VANDER A.J., LUCIANO J.R., 1967.
Neural and hormonal control of renin release in salt depletion.
Circ. Res., 21, 69-77.

VANDONGEN R., 1975.

Direct intrarenal action of catecholamines on renin secretion.
Clin. Exptl. Pharmacol. Physiol., suppl. 2, 103-108.

VANDONGEN R., PEART W.S., 1974.

The inhibition of renin secretion by alpha adrenergic stimulation in the isolated rat kidney.
Clin. Sci. Mol. Med., 47, 471-479.

VANDONGEN R., PEART W.S., BOYD G.W., 1973.

Adrenergic stimulation of renin secretion in the isolated perfused rat kidney.
Circ. Res., 32, 290-296.

VINCENT M., 1973.

Radio immunodosage de l'angiotensine II et de l'angiotensine I. Application à la détermination de l'activité rénine du plasma.
Thèse de Pharmacie Lyon.

VINCENT M., DUPONT J., SASSARD J., 1976.

Plasma renin activity as a function of age in two new strains of spontaneously hypertensive and normotensive rats.
Clin. Sci. Mol. Med., 50, 103-107.

WAGERMARK J., UNGERSTEDT U., LJUNGQVIST A., 1968.

Sympathetic innervation of the juxtaglomerular cells of the kidney.
Circ. Res., 22, 149-153.

WATHEN R.L., KINGSBURY W.S., STODDER D.A., SCHNEIDER E.G., ROSTORFER H.H., 1965.

Effects of infusion of catecholamines and angiotensine II on renin release in anesthetized dogs.
Am. J. Physiol., 209, 1012-1024.

WEBER M.A., STOKES G.S., GAIN J.M., 1974b.

Comparison of the effects on renin release of beta adrenergic antagonist with differing properties.
J. Clin. Invest., 54, 1413-1419.

WEBER M.A., THORNELL I.R., STOKES G.S., 1973.

Effect of haemorrhage with and without fluid replacement on plasma renin activity.
Am. J. Physiol., 225, 1161-1164.

WEBER M.A., THORNELL I.R., STOKES G.S., 1974a.

Effects of beta adrenergic blocking agents on plasma renin activity in the conscious rabbit.
J. Pharmacol. Exptl. Therap., 188, 234-240.

WILCOX C.S., AMINOFF M.J., KURTZ A.B., SLATER J.D.H., 1974.

Comparison of the renin response to dopamine and noradrenaline in normal subjects and patients with autonomic insufficiency.
Clin. Sci. Mol. Med., 46, 481-488.

WINER N., CHOKSHI D.S., WALKENHORST W.G., 1971.

Effects of cyclic AMP, sympathomimetic amines, and adrenergic receptor antagonist on renin secretion.
Circ. Res., 29, 239-248.

WINER N., CHOKSHI D.S., YOON M.S., FREEDMAN A.D., 1969.

Adrenergic receptor mediation of renin secretion.
J. Clin. Endocr. Met., 29, 1168-1175.

WITTY R.J., DAVIS J.O., JOHNSON J.A., PREWITT R.L., 1971.

Effects of papaverine and haemorrhage on renin secretion in the non filtering kidney.

Am. J. Physiol., 221, 1661-1671.

WITTY R.J., DAVIS J.O., SHADE R.E., JOHNSON J.A., PREWITT R.L., 1972.

Mechanisms regulating renin release in dogs with thoracic caval constriction.

Circ. Res., 31, 339-347.

WOLFE D.E., AXELROD J., POTTER L., RICHARDSON K.C., 1962.

Localization of norepinephrine in adrenergic axons by light and electron microscopic autoradiography.

Intern. Congr. Electron Microscopy 5th Philadelphia New-York academic, 2, 1.

YUN J.C.H., DELEA C.S., BARTTER F.C., KELLY G., 1976.

Increase in renine release after sinoaortic denervation and cervical vagotomy.

Am. J. Physiol., 230, 777-783.

ZANCHETTI A., STELLA A., 1975.

Neural control of renin release.

Clin. Sci. Mol. Med., 48, 215-225.

ZEHR J.F., FEIGL E.O., 1973.

Suppression of renin activity by hypothalamic stimulation.

Circ. Res., 1, 17-27.

ZEHR J.E., HASBARGEN J.A., KURZ K.D., 1976.

Reflex suppression of renin secretion during destension of cardio pulmonary receptors in dogs.

Circ. Res., 38, 232-239.

ZSCHIEDRICH H., HOFBAUER K.G., RAUH W., 1973.

Effects of furosemide on renal function and renin release in the isolated rat kidney.

Naunym-Schmiedeberg's Archiv., Suppl. to 277, R89.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

CHAPITRE 1 - ROLE DU SYSTEME ORTHOSYMPATHIQUE DANS LE CONTROLE DE LA SECRETION DE RENINE.

I - ROLE DES NERFS ORTHOSYMPATHIQUES A DESTINEE RENALE.....	5
A) Possibilité anatomique : l'innervation de l'appareil juxta-glomérulaire.....	5
B) Expériences de stimulation directe des nerfs rénaux.....	6
C) Expériences de section ou d'inhibition des nerfs rénaux..	7
II - ROLE DES CATECHOLAMINES CIRCULANTES.....	11
A) Chez l'animal.....	11
B) Chez l'homme.....	12
III - STIMULATION DU SYSTEME ORTHOSYMPATHIQUE.....	13
A) L'hypoglycémie.....	13
B) Le test au 2 Desoxy-glucose.....	13
C) L'anesthésie générale.....	14
D) L'orthostatisme et le "tilt" passif.....	15
E) Autres techniques utilisées.....	16
F) Stimulation des structures nerveuses centrales.....	16
IV - MECANISMES.....	18
A) L'action du système nerveux sympathique est indépendante des variations hémodynamiques rénales.....	18
B) L'action du système nerveux sympathique se manifeste directement sur les cellules juxtaglomérulaires.....	20
V - CONCLUSIONS.....	27

CHAPITRE 2 - TRAVAIL PERSONNEL.

I - OBJECTIFS.....	29
II - MATERIEL - METHODES.....	30
A) Préparation des animaux et protocole.....	30
B) Méthodes.....	36
C) Exploitation statistiques des résultats.....	37

III - LES RESULTATS.....	38
A) Influence des nerfs rénaux chez les chiens non médullo-surrénalectomisés.....	38
1° Sur les valeurs basales de l'A.R.P.....	38
2° Au cours du "tilt".....	41
3° Après injection I.V. de 3mg/kg de Furosémide.....	45
4° Lors de l'hémorragie cumulative.....	49
B) Influence des nerfs rénaux chez les chiens médullo-surrénalectomisés.....	53
1° Sur les valeurs basales de l'A.R.P.....	53
2° Au cours du "Tilt".....	56
3° Après injection de Furosémide.....	60
4° Lors de l'hémorragie cumulative.....	63
C) Comparaison des résultats des 2 séries.....	66
IV - DISCUSSION.....	71
A) Choix de la méthode.....	71
B) La simple dénervation ne permet pas d'évaluer le rôle exact des nerfs rénaux.....	72
C) La part exact des nerfs rénaux est bien appréciée dans la 2ème série.....	73
D) La réponse de la sécrétion de rénine après injection de Furosémide.....	75
E) Le rôle de la médullo-surrénale.....	77
<u>CONCLUSIONS</u>	79
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	83

